

ERRATA

1-Página 14, parágrafo 2, linha 4:

Onde está escrito: ... e os foram ..., leia-se: ... e foram ...

2-Página 14, parágrafo 2, linha 8:

Onde está escrito: ... O diagnósticos ..., leia-se: ... Os diagnósticos ...

3-Página 50, parágrafo 1, linha 3:

Onde está escrito: ... que faz com uns ..., leia-se: ... que faz com que uns ...

Débora Peterson Leite

**PADRÃO DE PRESCRIÇÃO PARA
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS:
UMA ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Farmacologia.

Orientadora : Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes

Campinas
1998

98 21218

UNIDADE	8C
N.º CHAMADA:	
V.	Ex.
TOMBO BC/	35374
PREC.	395/98
C	☐
D	☒
PREC.	R\$ 11,00
DATA	08/10/98
N.º CPD	

CM-00118335-2

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

L536p

Leite, Débora Peterson

Padrão de prescrição para pacientes pediátricos hospitalizados: uma abordagem farmacoepidemiológica / Débora Peterson Leite. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientadores : Gun Birgitta Bergsten Mendes

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Medicamentos - Prescrição. 2. Medicamentos. 3. Pediatria. 4. Farmacologia. I. Gun Birgitta Bergsten Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes

Membros:

1. **Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes**

gm mendo

2. **Dra. Vera Maria Santoro Belangero**

neuzan

3. **Dra. Lia Lusitana Cardoso de Castro**

Lia

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/07/98

... “ Porque melhor é a sabedoria do que os rubis; e de tudo o que se deseja, nada se pode comparar com ela. “ ...

Provérbios 8 : 11

Dedico este trabalho

*A meus pais, José Jorge e Maria Albertina, que me deram a vida, e
de quem recebo o amor e o apoio necessários em todas as etapas.*

*A minhas irmãs, Célia Regina e Márcia, pelo incentivo e carinho
sempre demonstrados.*

*A meu noivo, Thomas, pelo amor e motivação na etapa final deste
trabalho.*

AGRADECIMENTOS

À Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes, com quem tive o prazer de trabalhar durante esses anos, agradeço especialmente, pela orientação, confiança e respeito. Despertou-me para os princípios da Farmacoepidemiologia e para a realização deste trabalho, e tudo aquilo que com ela aprendi ficará como exemplo e para sempre.

Ao Dr. Fábio Bucarechi, do Departamento de Pediatria, pelo incentivo e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

À Dra. Marilisa B. A. Barros, do Departamento de Medicina Social e Preventiva, pelo incentivo e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A André Bergsten Mendes, pela elaboração do banco de dados.

Às funcionárias da Enfermaria de Pediatria, Maria Aparecida, Marina, Isabel de Fátima e Maria Corina, pelo favorecimento à obtenção e acesso às informações na coleta dos dados.

A Eduardo Luiz Hoehne, do Departamento de Medicina Social e Preventiva, pelo auxílio na efetuação das análises estatísticas.

A meus colegas de laboratório, Thaís, Márcia, Grace e José Eduardo, pela amizade e companheirismo durante nosso convívio, e especialmente à Thaís e à Grace, pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

À secretária do Departamento de Farmacologia, Gislaine, e aos funcionários do Departamento de Farmacologia, Wanderlei, Maria Rita e Andressa, pela atenção e disponibilidade sempre dispensadas.

À Renata Zanardo, pelo estímulo e amizade.

AGRADECIMENTOS

Aos professores, demais funcionários e colegas do Departamento de Farmacologia, pela acolhida durante a minha permanência neste Departamento.

Ao CNPQ, pela concessão do auxílio financeiro que viabilizou a execução do trabalho.

ÍNDICE

Sumário	1
Introdução	2
1. A Farmacoepidemiologia	3
1.1. Farmacovigilância	4
1.2. Estudos de Utilização de Medicamentos	4
2. Ausência de dados sobre o uso de medicamentos em crianças	6
2.1. Aspectos legais, éticos, econômicos e metodológicos	6
2.2. Aceitabilidade de pacientes pediátricos em ensaios clínicos	8
3. Farmacocinética em crianças	10
3.1. Absorção dos medicamentos	11
3.2. Distribuição dos medicamentos	11
3.3. Metabolização dos medicamentos	12
3.4. Excreção dos medicamentos	13
4. Estudos de utilização de medicamentos entre pacientes pediátricos	13
4.1. Entre crianças em ambulatório	13
4.2. Entre crianças hospitalizadas	15
Publicação	17
Discussão	44
Abstract	52
Referências Bibliográficas	53

Este estudo prospectivo foi realizado com a finalidade de descrever o perfil da prescrição de medicamentos para pacientes pediátricos hospitalizados em uma Enfermaria de Pediatria de um Hospital-Escola que realiza atendimento terciário. De Julho a Outubro de 1996, 318 pacientes foram acompanhados desde a admissão à alta hospitalar. Pneumonia de origem bacteriana foi o diagnóstico mais comum. Os pacientes permaneceram em média 7 dias no hospital, e receberam a prescrição de uma média de 5.7 medicamentos diferentes. 93.4% dos pacientes receberam prescrições para a classe N-Sistema Nervoso, e 82.4% para a classe J-Antiinfeciosos gerais de uso sistêmico. Essas duas classes terapêuticas somaram 8273 (67,8%) de um total de 12198 itens de prescrição. Foi determinada a densidade de prescrição para todas as classes terapêuticas prescritas e para os doze medicamentos mais prescritos. Interações medicamento-medicamento foram identificadas nas prescrições de 69 pacientes (22.3%). Esse estudo proporciona uma visão geral da prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas, um passo necessário para um programa de farmacovigilância.

INTRODUÇÃO

1. A Farmacoepidemiologia.

Um contínuo crescimento do arsenal terapêutico tem acompanhado os avanços da medicina moderna, trazendo novas respostas frente a muitas patologias. A inovação das opções terapêuticas, no entanto, propicia também a aparição dos efeitos adversos, muitas vezes ainda não totalmente conhecidos. O efeito nocivo que os medicamentos também podem causar, além do benefício terapêutico, tem levado ao desenvolvimento de uma nova área : a farmacoepidemiologia.

Define-se, a Farmacoepidemiologia, como : “ o estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em grande número de pessoas ” [Strom, 1994]. Essa área mescla técnicas e métodos da Epidemiologia aos conceitos da Farmacologia Clínica, que estuda o uso dos medicamentos em seres humanos.

Entre as relevantes contribuições que a Farmacoepidemiologia tem oferecido podemos citar : informações que complementam aquelas resultantes de estudos pré-comercialização, quantificando melhor a incidência dos efeitos benéficos e adversos em relação ao uso dos medicamentos, ao incluir pacientes ausentes em estudos pré-comercialização como idosos, crianças e gestantes; novos tipos de informação não provenientes de estudos premarketing, como a descoberta de efeitos adversos não conhecidos anteriormente, raros ou tardios; padrões de utilização de medicamentos; implicações econômicas do uso de medicamentos; entre outras.

Assim sendo, a Farmacoepidemiologia engloba hoje não somente o campo das reações adversas contemplado pela farmacovigilância, mas também outros campos como o dos estudos de utilização de medicamentos.

1.1. Farmacovigilância.

A Farmacovigilância pode ser definida como : “a identificação e a avaliação dos efeitos do uso agudo ou crônico dos medicamentos na população como um todo, ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos” [Tognoni e Laporte, 1989]. A Farmacovigilância pressupõe a existência de informações precisas sobre a utilização de medicamentos e pode ser realizada através de sistemas de notificação espontânea.

Os estudos de utilização de medicamentos complementam a Farmacovigilância, e ambos fornecem elementos necessários para o estabelecimento da relação risco/benefício de um medicamento.

1.2. Estudos de utilização de medicamentos.

Utilização de medicamentos tem sido definida pela Organização Mundial de Saúde como : “ a venda, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes ” [Lee e Bergman, 1994].

Na Europa, a pesquisa sobre a utilização de medicamentos desenvolveu-se a nível nacional e internacional, com metodologia comum para estudos de utilização de medicamentos comparativos, explorando fontes de informação relativamente baratas e fontes estatísticas de medicamentos facilmente disponíveis [Einarson , Bergman e Wiholm, 1997].

Na América do Norte, a pesquisa sobre a utilização de medicamentos tem-se desenvolvido em escala menor, primeiramente a nível institucional ou a nível de programas de saúde locais, e a grande ênfase tem estado voltada para os aspectos

qualitativos da prescrição, particularmente com respeito aos antibióticos [Einarson, Bergman e Wiholm, 1997].

Os estudos de utilização de medicamentos contribuem para a melhoria da qualidade da atenção médica, através de uma melhor farmacoterapia.

Os estudos de utilização de medicamentos podem ser quantitativos ou qualitativos. Os quantitativos têm por objetivo a quantificação do uso de medicamentos em determinados momentos, identificando as tendências às mudanças, e identificando a variação do uso dos medicamentos ao longo do tempo em vários níveis do sistema de saúde, seja em âmbito local, regional, nacional ou institucional [Lee e Bergman, 1994]. Podem estimar a utilização de medicamentos em uma população de acordo com fatores como: raça, idade, sexo, classe social, morbidade, identificando regiões em que o medicamento pode estar sendo sub ou super-utilizado. Isto permite o monitoramento de determinadas classes terapêuticas nas quais problemas são previsíveis, como por exemplo os sedativos e hipnóticos, bem como a avaliação dos efeitos de intervenções educacionais, de políticas regulamentadoras ou ainda de medidas para redução de custo [Lee e Bergman, 1994].

Os estudos de utilização de medicamentos qualitativos têm por objetivo a avaliação da adequação da prescrição e do uso dos medicamentos segundo critérios pré-estabelecidos a partir da literatura científica, o potencial terapêutico dos medicamentos e a qualidade da prescrição e adesão dos pacientes a mesma. Avaliam a qualidade do uso de medicamentos seja a nível local, regional, nacional ou institucional. Como exemplo podem ser citados os estudos que têm avaliado o uso dos antibióticos, muitas vezes

inapropriado, e suas conseqüências resultantes, seja do ponto de vista clínico ou econômico [Lee e Bergman, 1994].

Ao se realizarem estudos de utilização de medicamentos vários momentos da trajetória do medicamento em uma sociedade podem ser focalizados, como por exemplo a *prescrição*. O reconhecimento do perfil farmacoterapêutico entre um grupo de pacientes pertencentes a uma população é necessário para que se conheçam os riscos e benefícios do uso de medicamentos no mundo real, complementando os dados obtidos nos ensaios clínicos pré-comercialização [Soumerai e Lipton, 1994].

2. Ausência de dados sobre o uso de medicamentos em crianças.

O uso de medicamentos e suas conseqüências em crianças ainda se caracteriza por uma falta de conhecimento adequado, uma vez que esse grupo está excluído dos ensaios clínicos.

2.1. Aspectos legais, éticos, econômicos e metodológicos.

Existe ainda relutância em incluir crianças em ensaios clínicos [Gil et al, 1992]. A indústria farmacêutica justifica que o estudo de medicamentos novos em crianças implica em considerações éticas e técnicas. É quase consenso que crianças não deveriam estar incluídas em “experimentações”, uma vez que não são capazes de tomar decisões autônomas a respeito de sua própria saúde, e por isso dependem do consentimento de seus pais ou responsáveis. Trata-se de uma questão delicada, pois é preciso ter a garantia de que os responsáveis estejam defendendo apenas os interesses das crianças, sem que qualquer outro fator de interesse possa influenciar essa decisão.

A questão envolve controvérsia. Crianças estão freqüentemente recebendo medicamentos para os quais a dose apropriada à idade e o conhecimento sobre sua toxicidade especialmente em pacientes pediátricos não estão totalmente estabelecidos. Teoricamente, as crianças poderiam estar sendo expostas, então, a maiores riscos do que se estivessem recebendo o medicamento fazendo parte de um estudo clínico rigorosamente controlado.

Além dos aspectos legais e éticos, um outro obstáculo na obtenção de dados científicos sobre o uso de medicamentos em crianças é o alto custo dos ensaios [Kauffman et al, 1992]. O número de estudos a serem realizados entre crianças, para abranger pacientes desde recém-nascidos até adolescentes, passando por crianças em vários estágios de desenvolvimento, seria três a quatro vezes maior do que número de estudos necessários em adultos. Esse fator aumenta dramaticamente o custo desses estudos. Por razões éticas, ao contrário dos estudos realizados entre os adultos que são feitos em voluntários sadios, estudos de novos medicamentos entre crianças, não deveriam ser normalmente testados em pacientes sadios e sim em crianças doentes para as quais o medicamento tenha indicação terapêutica [Kauffman et al, 1992].

O aumento do custo da pesquisa, associado às considerações éticas e legais relacionadas às investigações do uso dos medicamentos em crianças, faz com que haja pequena motivação por parte da indústria farmacêutica para a realização de ensaios clínicos de novos medicamentos em crianças. Após a introdução do medicamento no mercado, apesar da falta de dados informativos específicos sobre os efeitos benéficos e adversos entre pacientes pediátricos, o seu uso entre crianças de todas idades e graus de desenvolvimento torna-se amplo, e as informações sobre as consequências do uso do

medicamento neste grupo especial de pacientes terminam sendo obtidos, favorecendo a indústria [Kauffman et al, 1992].

2.2. Aceitabilidade de pacientes pediátricos em ensaios clínicos.

A realização de estudos entre esse grupo especial de pacientes requer diligências especiais por parte do investigador, para garantir-lhes a proteção adequada, e ao mesmo tempo, acesso ao benefício que o estudo pode proporcionar. De acordo com regulamentos e guias de proteção aos seres humanos utilizados em pesquisas clínicas, há três premissas fundamentais : o respeito dos direitos humanos do indivíduo; a obrigatoriedade de proteção ao indivíduo quando exposto ao risco e as considerações sobre as responsabilidades e benefícios da pesquisa. É necessária a garantia de que não serão lesados e receberão proteção máxima quando expostos a risco e exploração.

Considerações sobre o risco devem garantir que o estudo seja muito bem desenhado e planejado e tenha valor científico comprovado. Normalmente são executados após estudos pré-clínicos em animais, e após os ensaios clínicos em adultos sadios e em pacientes controlados, os quais já forneceram respostas aceitáveis e bem documentadas. Exceção seriam os casos em que o medicamento em estudo tenha indicação única em pediatria, e a condição estudada ocorra somente em crianças.

A aceitabilidade da participação de crianças nos estudos de novos medicamentos baseia-se fundamentalmente na conceituação de sua exposição a um risco mínimo, sob certas condições e circunstâncias. Por exemplo, em um estudo farmacocinético de dose única de um medicamento, em que sejam necessários procedimentos como coleta de amostras de sangue e urina, de acordo com *Institutional Review Boards* (IRB), os riscos

associados ao medicamento testado, não devem exceder os riscos aos quais as crianças já estão expostas em seu dia-a-dia durante suas atividades normais e ou durante a rotina de atendimento médico, porém, a inclusão de crianças saudáveis em estudos que não oferecem benefício direto deve ser repensada e monitorada pelo IRB, para a garantia dos direitos das crianças, as quais estariam aptas, então, a participarem de um estudo em que estejam envolvidos riscos mínimos de exposição, em função do benefício que o tratamento com o medicamento poderia propiciar a grande parte da população infantil, ou mesmo a um grupo específico de crianças, ou ainda a uma criança em particular.

A participação de crianças em pesquisas que ofereçam risco maior do que o risco mínimo, deve estar restrita a estudos nos quais os benefícios diretos do uso do medicamento sejam oferecidos a pacientes individuais. Nesse caso, o benefício que antecipa o risco teria que ser, pelo menos, favorável em relação aos benefícios oferecidos por alternativas terapêuticas já disponíveis e aceitas por normas padronizadas de tratamento. Normalmente, estudos que envolvem crianças a riscos maiores que o risco mínimo, são executados em contexto terapêutico. Por exemplo, crianças que participam de estudos dentro de seu próprio sistema de saúde.

Algumas outras considerações devem ser seguidas na execução de tais estudos. Nenhum grupo particular sócio-econômico, racial ou étnico da sociedade deve ter participação desproporcional em vantagem a outros em ensaios clínicos, a não ser que a própria seleção o exija. Do mesmo modo, nenhum grupo em particular deve ser excluído dos benefícios que o ensaio proporciona [Gil et al, 1992].

Quanto às compensações pela participação do indivíduo na pesquisa, há uma problemática. Enquanto o reembolso para as despesas diretas e inconveniências são

apropriados, deve ser evitada a compensação que resulte em indução da participação de um grupo da população, a fim de não facilitar a existência desse fator como elemento básico para a escolha do indivíduo na participação do ensaio. Isso poderia resultar na indução dos pais e responsáveis a darem a permissão de uma criança dependente participar até mesmo de processos dolorosos e invasivos [Gil et al, 1992].

Crianças que estão sob a guarda de instituições normalmente constituem-se alvos de exploração, uma vez que têm menos liberdade de escolha em todos os aspectos da sua vida, não devendo ser incluídos em ensaios clínicos a não ser que sejam diretamente beneficiados, assim como não devem ser excluídas da possibilidade de receberem os benefícios [Gil et al, 1992].

Diante desse panorama, pouquíssimos medicamentos têm sido estudados de modo completo nos diversos grupos etários da infância, de modo que não existem dados suficientes que orientem por completo o uso de medicamentos em recém-nascidos, prematuros, lactentes, pré-escolares, escolares e adolescentes. Essa falta de informação deu origem à expressão de que as crianças são “órfãos da terapêutica”.

3. Farmacocinética em crianças.

A exposição desse grupo de pacientes aos medicamentos pode iniciar-se no período intra-uterino, pela passagem de medicamentos pela barreira placentária durante a gestação, e pode continuar ao longo de toda a vida extra-uterina, até o final de sua adolescência. Neste contínuo de crescimento e de desenvolvimento medicamentos podem interferir negativamente como, por exemplo, teratógenos, medicamentos como as

tetraciclinas que podem afetar o crescimento dentário e ósseo, e os corticóides que podem desacelerar o crescimento linear.

A resposta desse grupo de pacientes aos medicamentos está condicionada por fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos relacionados à idade [WHO, 1987].

3.1. Absorção dos medicamentos.

A absorção dos medicamentos está diminuída nos recém-nascidos. Isso depende de vários fatores como imaturidade do trato digestivo, incluindo pH elevado no estômago, ausência ou pequeno teor de enzimas digestivas, diminuição da motilidade, principalmente em prematuros. Nos primeiros dias de vida, a acloridria do recém-nascido é responsável pela maior biodisponibilidade de alguns medicamentos como a ampicilina, a penicilina e a nafcilina. A secreção ácida começa a aumentar progressivamente a partir do 4º dia de vida. Condições comuns na infância, como diarreia aguda e síndrome de malabsorção, podem contribuir para a diminuição da absorção dos medicamentos.

3.2. Distribuição dos medicamentos.

O volume de distribuição de um medicamento é a resultante de vários fatores como débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional, composição e tamanho dos compartimentos hídricos corpóreos, ligação às proteínas plasmáticas e a tecidos periféricos. Mudanças no volume de distribuição alteram a concentração plasmática dos medicamentos. No neonato, a ligação dos medicamentos às proteínas está diminuída, a quantidade de albumina é menor, levando ao aumento da distribuição, reduzindo a

concentração plasmática dos medicamentos, o que pode aumentar o risco de toxicidade. A ligação dos medicamentos às proteínas plasmáticas atinge os valores do adulto por volta dos doze a quatorze meses. Quadros patológicos como insuficiência hepática ou cardíaca, síndrome nefrótica ou insuficiência renal crônica, desnutrição e síndrome de malabsorção podem alterar a ligação protéica e o volume de distribuição dos medicamentos, pois comprometem a concentração da albumina, podendo alterar a resposta clínica.

3.3. Metabolização dos medicamentos.

O metabolismo de muitos medicamentos se dá pela ação do citocromo P450. A função das oxidases e das enzimas conjugadoras encontram-se reduzidas no período neonatal, com atividade reduzida em cerca de 50 a 70% em relação aos adultos. A formação do glicuronídeo alcança taxas semelhantes às dos adultos por volta do 3º e 4º anos de vida. Devido às dificuldades do recém-nascido de metabolizar os medicamentos, pode haver uma lentidão no clearance de alguns medicamentos e prolongamento de seu tempo de meia-vida. Done, em 1964, ao estudar os casos de intoxicação e morte pelo cloranfenicol em prematuros e recém-nascidos normais com o aparecimento da “síndrome cinzenta”, demonstrou que o problema decorria das peculiares diferenças farmacocinéticas no período neonatal. A maturação da biotransformação hepática ocorre progressivamente e, na tenra infância (por volta do primeiro ano de vida), muitas substâncias são metabolizadas mais rapidamente que nos adultos.

3.4. Excreção dos medicamentos.

No período neonatal ainda não estão completos o desenvolvimento e a maturação dos mecanismos de excreção renal dos medicamentos. A baixa filtração glomerular do recém-nascido é condicionada pela imaturidade morfológica e funcional, explicada pelo pequeno número e reduzido tamanho dos glomérulos, pela baixa proporção de glomérulos funcionantes em relação ao seu número total e a incompleta maturação de néfrons isolados. Valores semelhantes aos dos adultos para a filtração glomerular são alcançados entre 3 e 6 meses de idade.

Diante desses aspectos, a posologia dos medicamentos para os recém-nascidos deve ser diminuída, mesmo para medicamentos de baixa toxicidade, e os intervalos precisam ser maiores que os dos adultos.

Nos segundo e terceiro anos de vida, as velocidades de absorção, metabolização e excreção parecem ser muito mais elevadas que nos adultos. A partir de então ocorre uma progressiva aproximação de valores do adulto, com apenas possibilidades de modificações na época da maturação sexual.

4. Estudos de utilização de medicamentos entre pacientes pediátricos.

4.1. Entre crianças em ambulatório.

Grande parte dos trabalhos que abordam o uso de medicamentos em crianças foi feita entre pacientes ambulatoriais. Entre eles, destaca-se um estudo que compara a prescrição de medicamentos para crianças da Suécia e de Tenerife, na Espanha [Sanz et al, 1989]. Através de dados obtidos de uma amostra de 1327 crianças no Tenerife, e 3901

na Suécia, pesquisou-se a terapia medicamentosa em relação aos diagnósticos. O principal diagnóstico em ambos os grupos foi infecções do trato respiratório superior, e os antibióticos foram os medicamentos mais prescritos em ambos os grupos. No entanto, as crianças da Suécia receberam uma média de 1,4 medicamentos enquanto as crianças da Espanha receberam uma média de 2,3 medicamentos. As dez especialidades farmacêuticas mais prescritas incluíam 11 princípios ativos na Suécia, enquanto que na Espanha, incluíam 25 (maior quantidade de produtos contendo combinações fixas). O uso de medicamentos entre as crianças da Espanha foi relativamente maior, e essas também estiveram expostas a uma maior variedade de medicamentos.

Um segundo estudo que se destaca entre os estudos realizados entre pacientes ambulatoriais foi realizado no Sri Lanka [Tomson et al, 1990]. Nesse estudo, foram analisados os medicamentos prescritos para uma amostra de 2484 pacientes durante um período de 7 meses. A média de medicamentos prescritos foi de 2,7 e os foram prescritos 107 medicamentos diferentes. Antipiréticos, anti-histamínicos e antibióticos foram as classes de medicamentos mais comuns, prescritas para 40 a 50% dos pacientes. Paracetamol foi o antipirético mais prescrito. As crianças receberam prescrição de tetraciclina. O diagnóstico mais comuns foram infecções do trato respiratório superior. Os autores propuseram a melhoria da prescrição restringindo-a à indicação necessária, e, a tomada de medidas preventivas baseadas em outras soluções que não farmacológicas, por exemplo, relacionadas aos aspectos nutricionais e sanitários da população infantil.

4.2. Entre crianças hospitalizadas.

Existem poucos trabalhos avaliando o uso de medicamentos entre crianças hospitalizadas [Bonati, 1994].

Dentro do contexto hospitalar, um estudo de fundamental importância, tido como marco inicial, foi o do Boston Collaborative Drug Surveillance Program [Lawson et al, 1972]. Nesse estudo, foram analisados os medicamentos prescritos para 361 crianças em 403 internações consecutivas em um hospital durante o decorrer de um ano, e os medicamentos prescritos para 6312 pacientes adultos internados em três hospitais. O número médio de medicamentos prescritos para as crianças foi de 4,3 e o tempo médio de permanência no hospital foi de 9 dias. As indicações mais comuns foram decorrentes de infecções, problemas respiratórios, distúrbios hidro-eletrolíticos, problemas hematológicos, leucemias, convulsões, distúrbios gastrointestinais, dor, reposição hormonal e tumores. Constatou-se que a medicação sintomática era muito menos freqüente entre crianças do que entre adultos. Apenas 2,7% das prescrições recebidas pelas crianças tinham indicação para dor, enquanto 8,4% das prescrições para os adultos tinham essa indicação. O mesmo estudo avaliou a freqüência de reações adversas entre os pacientes pediátricos e adultos. A predominância de efeitos como depressão da medula óssea entre crianças foi de 3,3% enquanto de 0,9% entre os adultos.

Um outro exemplo relevante, entre os estudos dentro do contexto hospitalar, foi realizado na África [Nachi et al, 1990]. Este estudo comparou a prescrição de medicamentos para 500 pacientes admitidos em dois hospitais centrais durante 6 meses. Um total de 1725 itens de prescrição envolveu 18 medicamentos diferentes e 3,45 medicamentos em média foram recebidos pelas crianças. O tempo médio de

hospitalização foi de 8,8 dias. Em ambos os hospitais, os medicamentos mais comumente prescritos foram os anti-infecciosos, constituindo 51% das prescrições. Os principais diagnósticos envolvidos foram infecções do trato respiratório, gastroenterites e malnutrição.

Um terceiro estudo importante que poderíamos citar foi realizado na Índia [Dharmidharca et al, 1993]. Nesse estudo foi usado o protocolo do Boston Collaborative Drug Surveillance Program em uma Enfermaria de Pediatria de um Hospital-Escola. Em um primeiro momento do estudo, um esquema intensivo de vigilância monitorou 347 pacientes admitidos durante um período de 6 meses. Os pacientes foram expostos a 96 medicamentos diferentes. Seis pacientes apresentaram reações adversas a medicamentos, das quais uma reação foi fatal. Em um segundo momento do estudo, durante 2 anos, 40 casos de reações adversas a medicamentos foram vistos. Os antimicrobianos, principalmente as sulfonamidas, foram responsáveis por grande porcentagem dos casos. Foram identificados os pacientes que deveriam receber uma supervisão prolongada, uma vez que faziam uso de medicamentos cujas reações adversas poderiam ter início tardio.

Diante do que foi exposto, não há dúvidas de que a prescrição e a administração de medicamentos em pacientes pediátricos requer considerações especiais.

Um maior conhecimento sobre o uso de medicamentos por esse grupo de pacientes contribui para eficácia do tratamento, bem como para a segurança da farmacoterapia, através de uma melhor avaliação do risco/ benefício.

Journal of Clinical Epidemiology

Editors

Alvan R. Feinstein, M.D.
Sterling Professor
of Medicine and Epidemiology
Yale University School of Medicine
333 Cedar Street, P.O. Box 208025
New Haven, Connecticut 06520-8025
Phone # (203) 785-3860
Fax # (203) 785-5177

Jan P. Vandenbroucke, M.D.
Professor of Clinical Epidemiology
Leiden University Hospital
Rijnsburgerweg 10, P.O. Box 9600
2300 RC Leiden
The Netherlands
Phone # (31) 71-5264037
Fax # (31) 71-5248122

July 13, 1998

Gun Birgitta Bergsten Mendes, MD, PhD
Department of Pharmacology
Faculty of Medical Sciences
State University of Campinas
P.O. Box 611
13084-970 Campinas
SP
Brazil

Title: "Patterns of Drug Prescription for Hospitalized Pediatric Patients in Brazil"

Manuscript: # 1898

Dear ^{Dr.}~~Mr.~~ Mendes:

Thank you for letting us see your manuscript. It has been assigned the number shown above. In later correspondence with us, please always refer to the manuscript number.

We shall correspond with you again after the review process is completed. Its duration is usually 3-4 months.

Sincerely yours,



John J. Lind
Editorial Assistant

cc: J.P. Vandenbroucke

**PATTERNS OF DRUG PRESCRIPTION FOR
HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS IN BRAZIL.**

Débora Peterson Leite,¹ Thaís B.T. Braga,¹ Grace Pfaffenbach,¹ Fábio Bucarechi,² Marilisa B. A. Barros,³ and Gun B.B. Mendes¹

¹Department of Pharmacology, ²Department of Pediatrics, ³Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Brazil.

Corresponding author:

Gun Birgitta Bergsten Mendes, MD, PhD

Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences,

State University of Campinas

P.O. Box 6111, 13084-970 Campinas, SP, Brazil

Telephone: +55 19 788 7185

Fax: +55 19 289 2968

E-mail: gbmendes@mandic.com.br

PATTERNS OF DRUG PRESCRIPTION FOR HOSPITALIZED PEDIATRIC PATIENTS IN BRAZIL.

Débora Peterson Leite,¹ Thais B.T. Braga,¹ Grace Pfaffenbach,¹ Fábio Bucarechi,² Marilisa B. A. Barros,³ and Gun B.B. Mendes ¹

¹Department of Pharmacology, ²Department of Pediatrics, ³Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Brazil.

ABSTRACT. This prospective study was carried out in order to describe the drug therapy profile of pediatric patients in a Pediatric Unit of a tertiary care university hospital in Brazil. From July to October 1996, 318 patients were followed from admission to discharge. Bacterial pneumonia was the single most common diagnosis. The patients stayed an average of 7 days in the hospital and received prescriptions for an average of 5.7 different drugs. 93.4% of the patients received prescriptions for class N-Nervous System and 82.4% for class J-General Antiinfectives for Systemic Use. These two therapeutic classes accounted for 8273 (67.8%) of a total of 12198 prescription items. Prescription density was determined for the all prescribed therapeutic classes and for the twelve most prescribed drugs. Drug-drug interactions were identified in the prescriptions of 69 patients (22.3%). This study provides an overview of drug prescription for hospitalized children, a necessary step to a pharmacovigilance program.

Key words: drug prescribing, hospital, pediatric patients, developing countries, pharmacoepidemiology, drug utilization studies

Running title: Drug prescriptions for pediatric inpatients

INTRODUCTION

Requirements for a rational drug prescription include accurate diagnosis, selection of the drug whose pharmacology best fits the pathophysiology of the disease, and choice of adequate doses for a sufficient length of time for a specific patient. Children constitute a vulnerable group of patients and their drug treatment demands special attention. They are excluded from clinical trials, which contributes to the lack of information on the appropriateness of drug use and its consequences in pediatric patients. Furthermore, this group of patients presents age-related changes that require a dynamic approach to therapy. For example, adequate pharmacokinetic information is necessary to offer a safe treatment in the neonatal period.

Some studies have evaluated drug prescribing or drug use among hospitalized [1, 2] and ambulatory [3, 4, 5, 6, 7] children. Other studies have focused on adverse drug reactions during hospitalization or leading to hospital admissions [8, 9, 10, 11, 12], and among out-patients [13, 14]. Still, other studies have evaluated both drug use and adverse drug reactions [15, 16] and others refer to drug use among neonatal patients [17, 18]. However, a systematic monitoring of drug exposure among this group of patients, either hospitalized or ambulatory, still seems to be more an occasional than a routine practice [19]. In developing countries, where children have accounted for a large proportion of the population, few studies have been performed [2, 3, 20].

This study surveys the patterns of drug prescription in a Pediatric Unit, in order to describe the drug therapy profile for this selected group of patients.

METHODS

This study was performed in the 56-bed Pediatric Unit of the Clinical Hospital of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, Brazil, a general tertiary care hospital for people covered by the State Health Insurance Plan. The Pediatric Unit includes a 10-bed Intensive Care Unit. From July to October 1996, all patients up to 14 years old admitted to the Pediatric Unit were followed daily during their entire hospital stay. Their prescriptions were transcribed on summary forms with information about the prescribed drugs, dose, administration route, time interval and duration. The weight of the patients, demographic data and discharge diagnoses were also recorded. The drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC), recommended by the WHO Drug Utilization Research Group [21]. Discharge diagnoses were coded according to the ICD-9. The data were assembled in a database for analysis.

For the quantitative analyses of all prescription items for all patients on their whole hospital stay, we defined *prescription density* (PD) according to the following formula :

$$PD = \frac{\text{total number of prescriptions for a therapeutic class or a drug}}{\text{total number of patient-days}}$$

Prescription density is expressed in number of items of prescribed therapeutic classes or drugs per patient-day.

In order to verify if the prescription profile varied with the length of the hospital stay, the prescription prevalence for all prescribed therapeutic classes and for the twelve most prescribed drugs was determined by analyzing the prescriptions issued on the third day of hospitalization for all patients who stayed at least three days in the hospital. The same analysis was done for the eighth and for the fifteenth day of hospitalization.

The *Student's t* and correlation tests were performed where applicable.

RESULTS

During the study period 342 patients were admitted to the Pediatric Unit. Twenty four patients (7.0%) were excluded because they were more than 14 years old, or they were transferred to another hospital. A total of 318 patients were followed from admission to discharge. Table 1 presents the distribution of the patients according to sex and age and mean weight. The median age of the patients was 3 years (range 1 week – 14 years).

There was a total of 3231 patient-days. The median hospital stay was 7 days (range 1-64).

The most frequent ICD 9 diagnoses (table not shown), accounting for 80.2% of the cases, were: Respiratory System 20.8% (bacterial pneumonias, acute sinusitis, bronchitis and acute bronchiolitis, asthma and other diseases); Congenital Anomalies 15.4% (upper digestive tract and digestive system anomalies, heart anomalies, congenital hydrocephalie, and genital organs anomalies); Nervous System and Sense Organs 11.9% (encephalitis, bacterial meningitis, flebitis; progressive muscular dystrophy; epilepsy); Digestive System 11.0% (reflux esophagitis, appendicitis; malabsorption syndrome); and Genitourinary System 9.1% (nephritis, nephrosis, nephrotic syndrome); Accidents and Poisonings 6.3% (intracranial traumatic injuries, fractures, burning); and Infectious and Parasitic Diseases 5.7% (diarrheas; tuberculosis; meningococcal infections; septicaemias; chickenpox, herpes simplex, hepatitis; rickettsiosis; trypanosomiasis; spirochetal diseases;

intestinal parasitosis; cysticercosis). The most frequent single diagnosis was bacterial pneumonia, (59 patients, 18.5%). Among all the patients, 45 (14.2%) had acquired immunodeficiency syndrome as main or secondary diagnosis.

Table 2 shows the percent distribution of the patients according to the number of different drugs prescribed throughout their whole hospital stay. Eight patients (2.5%) received no drug prescription. For patients with at least one drug prescription, the mean number of different drugs was 5.7 (SD 4.8), and the median was 4.0 drugs (range 1-24).

A positive correlation ($r = 0.63$) was found between the number of prescribed drugs and the length of hospital stay ($p < 0.01$), (Table 3).

The prevalence of the prescriptions for the different therapeutic classes (table not shown) expressed in number and percent of patients was: N-Nervous System (297; 93.5%), J-General Antiinfectives for Systemic Use (262; 82.4%), A-Alimentary Tract and Metabolism (123; 38.7%), R-Respiratory System (81; 25.5%), C-Cardiovascular System (50; 15.7%), H-Systemic Hormonal Preparations Excluding Sexual Hormones (46; 14.5%), B-Blood and Blood Forming Organs (35; 11.0%), P-Antiparasitic Products (33; 10.4%), D-Dermatologicals (25; 7.9%), S-Sensory Organs (17; 5.4%), G-Genitourinary System and Sex Hormones (9; 2.8%), M-Musculo-Skeletal System (9; 2.8%), and L-Antineoplastic and Immunomodulating Agents (5; 1.6%).

The number of prescription items and the prescription density for all the therapeutic classes is presented in Table 4. A total of 12198 prescription items of 118 different drugs was recorded.

The twelve most prevalent drugs (table not shown) were (number and percent of patients): dipyrone (297; 87.7%), cefazolin (90; 28.3%), midazolam (88; 27.7%),

diazepam (67; 21.1%), chloramphenicol (52; 16.4%), amikacin (48; 15.1%), fenoterol (48; 15.1%), ampicillin (43; 13.5%), ranitidine (38; 11.9%), oxacillin (37; 11.6%), acetaminophen (35; 11.0%) and furosemide (34; 10.7%). The prescription density for the twelve most prescribed drugs is presented in Table 5.

Dipyrone was the most prescribed antipyretic prescribed alone or alternating with acetaminophen on the same day. Nevertheless 86.4% of the dipyrone prescriptions were prn ones. The study design did not include the evaluation of the administered drugs, so nothing can be said about how many patients actually received dipyrone. Therefore, even if dipyrone was the most prescribed drug, it may not have been the most consumed one. The same can be said about highly prescribed midazolam and diazepam. Eighty point seven percent of the prescriptions for midazolam and 86.6% of the prescriptions for diazepam were to be administered only at a physician's discretion (apd), so the number of patients who actually received these drugs was not determined. In this Pediatric Unit, diazepam is largely prescribed for the control of seizures, and midazolam is prescribed prior to surgical or diagnostic procedures. The apd prescriptions assure the morning unit dose dispensing of these drugs by the hospital pharmacy in order to have them promptly available in the case of an emergency.

Table 6 displays the mean dose and the most frequent administration route and time interval for the twelve most prescribed drugs. The mean dose per kg was calculated for each drug and, when applicable, for each administration route and time interval. Adequate dosis for the analyzed drugs were found, and also adequate dose adjustment for newborns and for patients with renal failure. Chloramphenicol and acetaminophen were not prescribed for newborns.

Figure 1 depicts the distribution of the antibacterial drugs according to the number of patients. Of the 262 patients who received prescriptions for the J therapeutic class, 202 patients (63.5%) received prescriptions for 23 different Antibacterials for Systemic Use, a mean of 2.3 (SD1.4, range 1-8).

Table 7 presents the observed drug-drug interactions and their possible effects according to the number of patients. These interactions were observed among the prescriptions of 69 patients (22.3%).

Two hundred and seventy four patients stayed in the hospital for at least three days, 150 patients remained in the hospital for at least 8 days, and 72 patients were in for 15 days or more. For the third hospitalization days the mean of different prescribed drugs was 3.7 (SD 1.7, range 1-13), for the eighth, 5.3 (SD 2.1, range 3-15) and for the fifteenth, 7.2 (SD 4.1, range 3-23). Nevertheless when the prescription profile was evaluated for all third, eighth and fifteenth days of hospitalization, the ranking and the percent distribution of the most prescribed therapeutic classes and the most prescribed drugs were much the same as that found in the overall analyses. Therefore the individual data for the third, eighth and fifteenth hospitalization days are not presented.

DISCUSSION

The study population was young with a median age of 3 years, and a small male predominance, similar to the findings of other studies [2, 8,15].

The use of the discharge diagnoses for the evaluation of the relationship between drug prescription and indication was one of the limitations of our study, as the discharge diagnoses depict only the main morbidity that prompted the admission and do not disclose the co-morbidity.

The mean number of 5.7 different prescribed drugs is not low, but considering that this hospital is a tertiary care facility and the analyses include the patients of the ICU, this number may be appropriate, and it increased in parallel to more days in the hospital. Many studies have indicated that the incidence of adverse drug reactions increases as the number of administered drugs increases [12, 22]. The more severe the disease and the more serious the patient's condition, more drugs may be necessary and these patients should receive close supervision, since they are more likely to experience adverse drug reactions and interactions.

This study compared the prescription profile obtained from three different one-day observations, namely the third , the eighth and the fifteenth days of hospitalization, with the prescription profile obtained from the overall analyses of all days of hospital stay. Even if the number of prescribed drugs increased with the increase of the days in hospital, the similar results with respect to the percent distribution of prescriptions for different

therapeutic classes and different drugs suggest that when the goal is to describe drug exposure, one-day assessment may be appropriate. For the analyses of all prescriptions for all patients of a defined period of observation the measure of prevalence of prescription is limited as it is a point measure and the patients are counted only once. Therefore we propose prescriptions to be expressed as *prescription density*, which relates all prescription items for a therapeutic class or for a drug, to the sum of the patient-days, as a complementary measure to prevalence of prescription. The patients with a longer hospitalization contribute to both numerator and denominator as they have a greater probability of receiving more drug prescriptions and they increase the sum of patient-days.

The high prescription density for the N-Nervous System therapeutic class was partially defined by the dipyrone as an antipyretic. Dipyrone is not on the market in several countries due to the risk of agranulocytosis. This risk is well documented but the excess risk of agranulocytosis attributable to dipyrone use has been estimated to be approximately one in one million per week of treatment [23]. The second most prescribed antipyretic was acetaminophen, frequently found prescribed alternating with dipyrone on the same day. The prescription of acetylsalicylic acid was quite low, which has been related to be associated to Reye's syndrome in children [24].

The mean number of antibacterial drugs of 2.3 (SD 1.4) is higher than in other reports [2, 25]. About 26.3% of the prescribed drugs were antibacterials. Cefazolin, chloramphenicol, amikacin, ampicillin and oxacillin were among the twelve most prescribed drugs, in part a reflection of the morbidity profile (bacterial pneumonias were the most frequent single diagnosis). As patients with AIDS are prone to multiple

infections, the quite high proportion of AIDS patients helps to explain why antiinfectives were ranked the second most prescribed drugs.

Drug-drug interactions are common drug-related problems [22]. They were identified in the prescriptions of 69 patients in this study. It is important to recognize them in order to make the necessary adjustments to the therapeutic schedule and to perform serum drug monitoring when applicable. The interaction between drugs that induce hepatic microsomal enzymes like rifampicin and phenobarbital with chloramphenicol has been documented in pediatric patients [26, 27, 28]. Also, the reduction of the elimination of chloramphenicol and the consequent increase of its plasmatic half-life by simultaneous use of acetaminophen has been reported [29]. Phenytoin concentrations can be increased 3 to 4 times by the simultaneous use of chloramphenicol [28]. The nephrotoxicity of various antibiotics and the enhancement of the risk by other concomitant drugs has been described in children [30]. The same has been reported with respect to the ototoxicity [30, 31, 32].

The purpose of this survey was to contribute to a better knowledge of the prescription profile for hospitalized children, and in the case of this Pediatric Unit, to serve as a preliminary step to the start of a pharmacovigilance program, contributing to effective and safe pharmacotherapy. These kind of data are also helpful to plan educational interventions. In spite of the shortage of data on prescription patterns for children, the importance of rational pediatric drug therapy has been recognized. The International Network of Pediatric Pharmacology Training Program, launched in 1989, is an example of this recognition [33].

REFERENCES

1. Lawson DH, Shapiro S, Slone D, Jick H. Drug surveillance. Problems and challenges (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program). **Pediatr Clin North Amer** 1972; 19(1):117-129.
2. Nhachi CBI, Kasilo OMJ, Nathoo S. Drug prescribing in paediatric in-patients at Harare and Parirenyatwa Central Hospitals. **C Afr J Med** 1994; 38(2):57-62.
3. Tomson G, Diwan V, Angunawela I. Paediatric prescribing in out-patient care: an example from Sri Lanka. **Eur J Clin Pharmacol** 1990; 39:469-473.
4. Sanz EJ, Bergman U, Dahlström M. Paediatric drug prescribing: a comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. **Eur J Clin Pharmacol** 1989; 37:65-68.
5. Kennedy DL, Forbes M. Drug therapy for ambulatory pediatric patients in 1979. **Pediatrics** 1982; 70(1):26-29.
6. Fosarelli P, Wilson M, DeAngelis C. Prescription medications in infancy and early childhood. **Am J Dis Child** 1987; 141:772-775.
7. Collet JP, Bossard N, Floret D, Gillet J, Honegger D, Boissel JP. and the Epicrèche research group. Drug prescription in young children: results of a survey in France. **Eur J Clin Pharmacol** 1991; 41: 489-491.
8. McKenzie MW, Stewart RB, Weiss CF, Cluff LE. A pharmacist-based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. **Amer J Hosp Pharm** 1973; 30:898-90.

9. Collins GE, Clay MM, Falletta JM. A prospective study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric hematology and oncology patients. **Amer J Hosp Pharm** 1974; 37:968-975.
10. Gill AM, Laech HJ, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. **Acta Paediatr** 1995; 84:438-441.
11. Martinez-MIR, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Estañ L, Bio H & Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. **Br J Clin Pharmacol** 1992;42:319-324.
12. McKenzie MW, Marshall GL, Netzloff ML, Cluff LE. Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. **J Pediatr** 1976; 89(3):487-490.
13. Circo-Begovic A, Vrhovac B, Bakran I. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. **Eur J Clin Pharmacol** 1989; 36:63-65.
14. Kramer MS, Hutchinson TA, Flegel KM, Naimark L, Contardi R, Leduc D. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. **J Pediatr** 1985; 106(2):305-310.
15. Mitchell AA, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. **Am J Epidemiol** 1979; 110(2):196-204.
16. Whyte J, Greenan E. Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. **Acta Paediatr Scand** 1977; 66:767-775.
17. Aranda JV, Cohen SBA, Neims AH. Drug utilization in a newborn intensive care unit. **J Pediatr** 1976; 89(2):315-317.
18. Johnson FL, Winship III HW, Trinca CE. Neonatal medication surveillance by pharmacist. **Am J Hosp Pharm** 1977; 34:609-612.

19. Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. **J Clin Pharmacol** 1994; 34:300-305.
20. Dharnidharca VR, Kandoth PN, Anand RK. Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in-hospital intensive surveillance. **Indian Pediatr** 1993; 30:745-751.
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Guidelines for ATC Classification and DDD assignement, 1st edition, Norway, 1996.
22. Gharaibeh MN, Greenberg HE, Scott AW. Adverse drug reactions : a review. **Drug Inf J** 1998; 32:323-338.
23. Adam D, Stankov G. Treatment of fever in childhood. **Eur J Pediatr** 1994; 153:394-402.
24. Choonara I, Gill A, Numm A. Drug toxicity and surveillance in children . **Br J Clin Pharmacol** 1996; 42:407-410.
25. Kolár JV, Kadádová E. Prescription of antimicrobial drugs to hospitalized children. **Ann Pharmacother** 1993; 27:974-977.
26. Kelly HW, Couch RC, Davis RL, Cushing AH, Knott R. Interaction of chloramphenicol and rifampicin. **J Pediatr** 1988; 112(5):817-820.
27. Prober CG. Effect of rifampicin on chloramphenicol levels. **N Engl J Med** 1985; 312(12):788-789.
28. Koup JR, Gibaldi M, McNamara BS, Hilligoss DM, Colburn WA, Bruck E. Interaction of chloramphenicol with phenitoin and phenobarbital. **Clin Pharmacol Ther** 1978; 24(5):571-575.
29. Buchanan N, Moodley GP. Interaction between chloramphenicol and paracetamol. **Br Med J** 1979; 2 (4) :307-308.

-
30. Steele RW, Kearns GL. Antimicrobial therapy for pediatric patients. **Pediatr Clin North Amer** 1989; 36(5):1321-1349.
31. Dordain G. Vertigo and associated diseases. In: Benichou C (ed.) *Adverse drug reactions : a practical guide to diagnoses and management*. Chichester, John Wiley & Sons, 1994; p. 110-113.
32. Mitchell AA. Adverse drug effects and drug epidemiology. In: Yaffe SJ, Aranda JV (eds). *Pediatric Pharmacology: Therapeutic principles in practice*, 2nd ed.; Philadelphia : WB Saunders, 1992; p. 515-519.
33. Koren G, Kriska M, Pons G, Shear N, Sanz E, MacLeod S. The network of pediatric pharmacology training programs. **Clin Pharmacol Ther** 1993; 54(1):1-6.

TABLE 1. Distribution of the patients according to sex and age and mean weight.

Age	Male			Female			Total	
	f	%	Weight (kg) mean $\pm$ SD	f	%	Weight (kg) mean $\pm$ SD	f	%
≤ 30 d	15	4.7	3.4 ± 1.1	7	2.2	3.3 ± 0.4	22	6.9
2 – 11 m	29	9.1	6.1 ± 2.1	26	8.2	6.0 ± 2.0	55	17.3
1 – 4 y	65	20.4	13.5 ± 4.6	45	14.2	12.7 ± 4.2	110	34.6
5 – 9 y	36	11.3	24.7 ± 8.3	37	11.6	21.0 ± 5.5	73	22.9
10 – 14 y	26	8.2	35.5 ± 12.3	32	10.1	37.0 ± 10.0	58	18.3
Total	171	53.7		147	46.3		318	100.0

TABLE 2. Distribution of the patients according to the number of different drugs prescribed throughout their whole hospital stay.

Number of drugs	Patients	
	f	%
None	8	2.5
1 – 2	71	22.3
3 – 4	84	26.4
5 – 6	49	15.4
7 – 9	50	15.7
10 – 14	39	12.3
15 – 19	14	4.4
> 20	3	0.9
Total	318	100.0

TABLE 3. Mean number of prescribed drugs according to the days of hospitalization.

Days of hospitalization*	Patients		Drugs mean $\pm$ SD (range)
	f	%	
1-2	36	11.3	2.3 $\pm$ 1.5 (1-7)
3-7	124	39.0	4.1 $\pm$ 3.1 (1-15)
8-14	78	24.5	6.7 $\pm$ 3.7 (3-23)
15-30	57	17.9	9.0 $\pm$ 4.6 (3-23)
> 30	15	4.7	14.4 $\pm$ 4.5 (6-24)

* $r = 0.63$, $r^2 = 0.40$ (95%CI 0.30 < r^2 < 0.49), $p < 0.01$

TABLE 4. Number of prescription items and the prescription density for all the therapeutic classes.

Therapeutic classes	Prescription items		Prescription density	Prescription density x 100
	f	%		
N Nervous System	4394	36.0	4394/3231*	136
J General Antiinfectives for Systemic Use	3879	31.8	3879/3231	120
A Alimentary Tract and Metabolism	1324	10.9	1324/3231	41
R Respiratory System	715	5.9	715/3231	22
C Cardiovascular System	651	5.3	651/3231	20
H Systemic Hormonal Preparations Excluding Sex Hormones	360	3.0	360/3231	11
B Blood and Blood Forming Organs	289	2.4	289/3231	9
D Dermatologicals	198	1.6	198/3231	6
P Antiparasitic products	172	1.4	172/3231	5
S Sensory Organs	135	1.1	135/3231	4
G Genitourinary System and Sex Hormones	34	0.3	34/3231	1
L Antineoplastic and Immunomodulating Agents	32	0.3	32/3231	1
M Musculo-Skeletal System	15	0.1	15/3231	0.5
Total	12198	100.0	12198/3231	376.5

*sum of patient-days

TABLE 5. Number of prescription items and the prescription density for the twelve most prescribed drugs.

Drug (ATC code)	Prescription items		Prescription density	Prescription density x 100
	f	%*		
Dipyrone (N02BB02)	2542	20.8	2542/3231**	79
Cefazolin (J01DA04)	670	5.5	670/3231	21
Chloramphenicol (J01BA01)	467	3.8	467/3231	14
Fenoterol (R03AC04A)	445	3.6	445/3231	14
Midazolam (N05CD08)	310	2.5	310/3231	10
Amikacin (J01KD07)	317	2.5	317/3231	10
Ampicillin (J01CA01)	302	2.5	302/3231	9
Ranitidine (A02BA02)	293	2.4	293/3231	9
Diazepam (N05BA01)	273	2.2	273/3231	8
Oxacillin (J01HB04)	272	2.2	272/3231	8
Furosemide (C03CA01)	209	1.7	209/3231	6
Acetaminophen (N02BE01)	141	1.1	141/3231	4

* 100% refers to 12 198, the sum of all prescription items

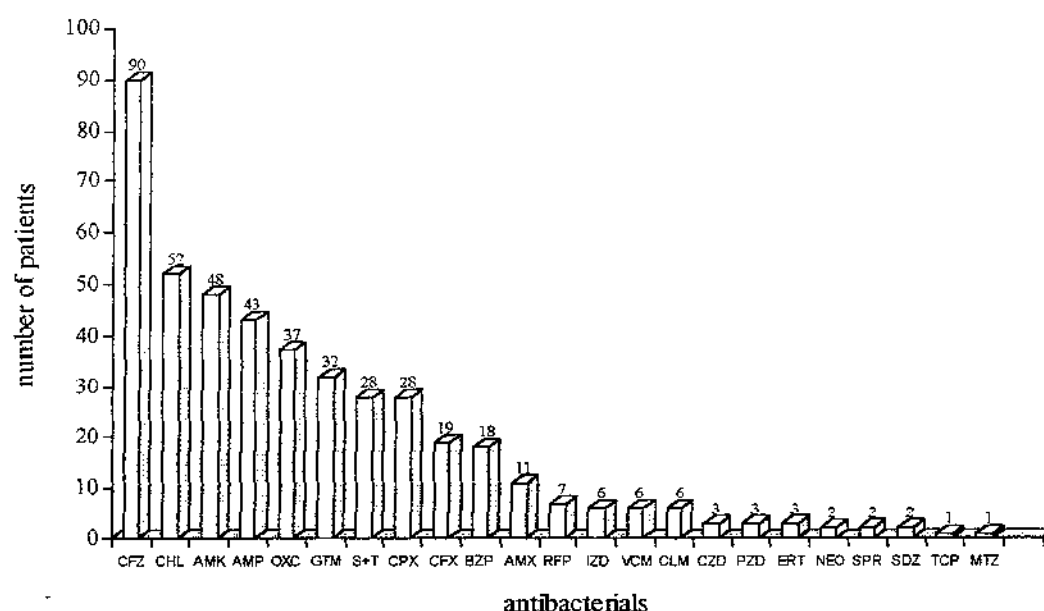
** sum of patient-days

TABLE 6. Distribution of the patients according to the most frequent administration route, time interval and mean dose of the twelve most prescribed drugs.

Drugs (number of patients)	Dose (mg / kg) mean±SD	Route	Time interval	Patients f (%)
Dipyrrone (279)	6.8±0.7 5.0±0.9	oral IV	6/6 prn* 6/6 prn	91 (32.6) 150 (53.8)
Cefazolin (90)	29.3±6.3	IV	8/8	67 (74.4)
Midazolam (88)	0.2±0.09	IV	apd**	71 (80.7)
Diazepam (67)	0.28±0.05	IV	apd	58 (86.6)
Chloramphenicol (52)	22.7±3.0	IV	6/6	50 (96.2)
Amikacin (48)	5.6±0.6	IV	8/8	28 (58.3)
Fenoterol (48)	0.07±0.02	Inhalation	4/4	24 (50.0)
Ampicillin (43)	48.8±7.6	IV	6/6	40 (93.0)
Ranitidine (38)	1.7±0.6 1.0±0.3	oral IV	12/12 6/6	10 (26.3) 8 (21.0)
Oxacillin (37)	59.8±16.7	IV	6/6	37 (100)
Acetaminophen (35)	8.9±1.2	oral	6/6 prn	12 (34.3)
Furosemide (34)	0.87±0.23 0.84±0.19	oral IV	6/6 6/6	10 (29.4) 7 (20.5)

*prn= pro re nata **apd= at the physician's discretion (see the text for explanation)

Figure 1. Distribution of the prescribed antibacterials according to the number of patients



CFZ = Cefazolin; CHL = Chloramphenicol; AMK = Amikacin; AMP = Ampicillin;
 OXC = Oxacillin; GTM=Gentamicin; S+T= Sulfamethoxazole with Trimethoprim;
 CPX = Cephalexin; CFX =Ceftriaxone; BZP = Benzylpenicillin; AMX = Amoxacillin;
 RFP = Rifampicin; IZD = Isoniazid; VCM = Vancomycin; CLM = Clindamycin;
 CZD = Ceftazidime; PZD=Pirazinamida; ERT=Eritromycin; NEO=Neomycin;
 SPR=Spiramycin; SDZ=Sulfadiazine; TCP = Teicoplanin; MTZ = Metronidazole

TABLE 7. Drug-drug interactions, their possible effects and number of patients (n).

Drugs		n	Effects
Chloramphenicol	Phenobarbital	1	↓ Serum Chloramphenicol Concentrations
	Phenytoin	6	↑ Serum Phenytoin Concentrations
	Acetaminophen	6	↑ t ½ Chloramphenicol ↑ 15 h
	Rifampicin	1	↓ Serum Chloramphenicol Concentrations
Cefazolin	Aminoglycosides	16	↑ Risk of Nephrotoxicity
Aminoglycosides	Anfotericin b	3	↑ Risk of Nephrotoxicity
	Furosemide	6	↑ Risk of Nephrotoxicity and Ototoxicity
	Captopril	5	↑ Risk of Nephrotoxicity
Phenobarbital	Phenytoin	5	↓ Serum Phenytoin Concentrations
Valproic Acid	Phenytoin	1	↓ Serum Phenytoin Concentrations
	Phenobarbital	1	↑ Serum Phenobarbital Concentrations
Nifedipine	Propranolol	1	Risk of Hypotension, Cardiac Congestive Failure Exacerbation
Ranitidine	Acetaminophen	2	↑ Serum Acetaminophen Concentrations
Furosemide IV	Chloral hydrate	6	Agitation, Blood Pressure Changes (Hypertension), Sudoresis, Shyness
Diazepam	Phenytoin	9	Serum Phenytoin Concentrations changes
Total		69	

Até 1993, estimava-se que dentre a população do mundo dois bilhões e meio tinham idade inferior ou igual a 16 anos [Koren et al, 1993]. Mais de 90% dessa população nascia nos países em desenvolvimento. Cerca de 35.000 delas morriam a cada dia, aproximadamente 12.9 milhões por ano [Goldhagen et al, 1993]. A maioria das mortes decorriam de problemas preveníveis: 28% das mortes eram causadas por pneumonias, 23% das mortes eram causadas por doenças diarreicas, e 16% das mortes eram causadas por doenças preveníveis através de vacinas.

Apesar de nenhuma intervenção única ter conseguido atingir todos os fatores, interrompendo os ciclos de mortalidade e de morbidade, por volta de 65% das causas de mortes infantis foram solucionadas com medidas preveníveis a um custo relativamente baixo, por exemplo, introdução de vacinas, novos antibióticos, terapia de reidratação oral e outras.

Saúde e doença em crianças são resultado de um complexo e dinâmico conjunto de fatores ambientais, sociais, políticos e econômicos [Goldhagen et al, 1996]. A criança é a principal vítima dos desajustes estruturais de um país, especialmente nos países em desenvolvimento [Aguar et al, 1989].

A criança deve ser entendida como ser social, cujos direitos precisam ser assegurados como dever da sociedade, sendo a atenção à saúde da criança o atendimento de um dever social. O estado da saúde da criança e seu bem estar estão diretamente relacionados com o modo de produção vigente em cada sociedade [Corrêa et al, 1989].

Vários trabalhos estudam a situação da criança relacionando dados de morbimortalidade infantil e indicadores econômicos como salário mínimo, inflação, desemprego, renda per capita e vários outros [Corrêa et al, 1989].

A realidade da saúde da população infantil pode ser considerada como resultante da interação de três sistemas: o social, abrangendo saúde, educação, cultura, entre outros; o ecológico, abrangendo habitação, saneamento, ambiente de trabalho, entre outros; e o biológico, abrangendo constituição, nutrição, anatomofisiologia, virulência de agentes, entre outros [Corrêa et al, 1989].

Esses sistemas mudam no tempo e no espaço, gerando fatores de risco à saúde, o que significa a probabilidade de ocorrência de desequilíbrio no estado de saúde da criança. Nessa probabilidade, deve-se avaliar a importância de cada fator de risco no adoecimento da criança para a definição de prioridades no estabelecimento de ações voltadas para a diminuição da incidência e da prevalência de determinados problemas [Corrêa et al, 1989].

Entre os fatores de risco, muitos fatores podem estar isolados, mas geralmente relacionam-se entre si, podendo resultar em um efeito somatório ou potencializado, por exemplo: desnutrição-infecção; ou efeito de danos múltiplos, por exemplo, a ação do fumo sobre o aparelho respiratório e circulatório. Pode também um fator de risco gerar outro fator de risco, por exemplo, tabagismo materno, que predispõe a baixo peso ao nascer, e este, por sua vez é fator de risco para a ocorrência de infecções e aumento da mortalidade neonatal [Corrêa et al, 1989]. Nesse contexto, entra também, o fator de risco proveniente do uso de medicamentos teratogênicos durante a gravidez; ou ainda o risco

do uso de medicamentos durante o crescimento e desenvolvimento da criança, com o potencial de produzir efeitos adversos transitórios ou permanentes.

Dentro desse amplo panorama caracterizado por diversos fatores, a identificação dos mesmos é importante para o planejamento das ações profiláticas, devendo a saúde da criança estar diretamente relacionada com o equilíbrio entre os sistemas social, ecológico e biológico, devendo naturalmente haver a preocupação em gerar muito mais fatores de proteção do que de risco [Corrêa et al, 1989].

No que diz respeito aos problemas relacionados ao risco proveniente do uso dos medicamentos, o panorama é amplo e complexo. É nesse contexto que se insere a contribuição dos estudos de utilização de medicamentos.

Tem sido freqüentemente enfatizado que a conscientização por parte dos médicos e profissionais de saúde a respeito da prescrição de medicamentos pode ser um método eficaz na redução dos problemas que acompanham a farmacoterapia, como por exemplo a prescrição excessiva de medicamentos, freqüentes interações medicamento-medicamento dentro das prescrições, reações adversas aos medicamentos, entre outros [Soumerai et al, 1994].

Uma nova perspectiva que contribui para a melhoria da prescrição medicamentosa é a análise dos padrões de prescrição para grupos de pacientes, realizada através de estudos de utilização de medicamentos. Isso permite uma análise reflexiva, que pode direcionar intervenções terapêuticas a começar entre esses pequenos grupos, propiciando a longo prazo uma disseminação passiva, desde que se tornem um processo freqüente e sistemático. Deste modo os estudos de utilização de medicamentos têm o potencial de contribuir para a melhoria dos padrões de prescrição daqueles fármacos que tendem a

gerar problemas, e de reforçar os padrões de prescrição adequados [Soumerai et al, 1994].

Esse estudo apresentou limitações, como, por exemplo, a falta de um diagnóstico completo do paciente. Ter trabalhado apenas com o diagnóstico de alta, sem informação sobre a co-morbidade, inviabilizou a avaliação da relação indicação/prescrição. Este estudo descritivo focalizou a prescrição de medicamentos para pacientes pediátricos em contexto hospitalar, por um período de tempo de três meses, de modo que a nossa amostra é representativa do perfil de prescrição da enfermaria pediátrica estudada. A sazonalidade poderia ser um viés na validade interna do estudo, mas considerando o nível de complexidade terciário do hospital, o sistema de referência contempla mais patologias graves não tão dependentes de sazonalidade. Alguns dados devem merecer a atenção dos prescritores locais, como por exemplo a prescrição excessiva de alguns medicamentos, e a necessidade de vigilância de algumas interações medicamento-medicamento. Seria desejável a implantação de um programa de farmacovigilância para avaliar, de modo sistemático, a ocorrência e a gravidade de reações adversas a medicamentos. As consequências de medidas como estas não somente dizem respeito à prevenção de agravos e maximização da eficácia das abordagens farmacoterapêuticas, mas têm importantes implicações econômicas, levando à redução de custos.

Em um estudo prospectivo realizado entre pacientes hospitalizados, reações adversas ocorreram em 2,3% dos pacientes, e 3,5% destes casos de reações adversas foram fatais. Reações adversas aumentaram o tempo de permanência no hospital de 174%, resultando na duplicação do custo médio da hospitalização (de US\$ 5,335 a US\$10,010) [Gharaibeh et al, 1998]. Os autores observaram que 50% das reações

adversas a medicamentos eram preveníveis. Segundo Gharaibeh et al, o Food and Drug Administration recebeu no ano de 1987 a notificação de 12.000 mortes e de 15.000 hospitalizações causadas por reações adversas a medicamentos [Gharaibeh et al, 1998]. A prescrição excessiva de medicamentos e as consequências de problemas relacionados a medicamentos, como interações medicamento-medimento, em uma amostra de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos, elevou o custo médio de hospitalização em US \$ 2,250 durante o ano de 1987 [Gharaibeh et al, 1998].

Os estudos de utilização de medicamentos permitem a exploração de aspectos médicos, sociais e econômicos. Quanto aos aspectos médicos, possibilitam a avaliação da relação do risco/benefício até onde a prescrição e o uso inapropriado reduzem os benefícios e incrementam o risco, e a avaliação de efeitos adversos a curto e longo prazo. Quanto aos aspectos sociais, permitem a tomada de atitudes em relação aos medicamentos e aos efeitos da disseminação de informação sobre medicamentos e de medidas regulamentadoras. Quanto aos aspectos econômicos, fornecem base para a avaliação de custos e preços dos medicamentos, custo de tratamento farmacológico versus tratamento não farmacológico, decisão sobre o atual e futuro dos recursos seja a nível local, regional, ou nacional (capital, pessoal, instalações) no orçamento dos setores de saúde e de medicamentos [Barros, 1995].

Todas essas potencialidades extremamente ricas ainda não estão sendo exploradas na sua totalidade, mas são de grande utilidade para evidenciar o papel dos medicamentos na sociedade e proporcionar também uma base médico-social e econômica para atividades importantes, por exemplo, no campo da política de medicamentos [Barros, 1995].

Convém colocar aqui que quando se fala da prescrição, está-se falando de uma questão muito complexa, tendo como “pano de fundo” uma série de fatores. Por exemplo, depende de uma política de medicamentos da instituição que faz com uns medicamentos estejam disponíveis e outros não, depende de restrições orçamentárias que às vezes inviabilizam a prescrição da melhor opção farmacoterapêutica. Estes fatores a nível institucional por sua vez sofrem a influência de uma política de medicamentos a nível nacional, onde os órgãos regulamentadores muitas vezes permitem o registro de medicamentos sem eficácia comprovada, ou de medicamentos sem qualquer vantagem quanto à eficácia, à toxicidade e ao custo quando comparados a medicamentos já disponíveis para a mesma indicação. E não menos importante, a propaganda feita pela indústria farmacêutica, influenciando desde a padronização que é feita nas farmácias hospitalares, até a prescrição individual de cada médico.

A Farmacoepidemiologia é uma disciplina relativamente nova no mundo inteiro, e não menos no Brasil. Associa-se a isto a inexistência em nosso país de banco de dados acessíveis acerca de produção, distribuição, comercialização, prescrição e uso de medicamentos. Isto nos diferencia de países onde estes dados estão disponíveis, e por isso há muito tempo as potencialidades da Farmacoepidemiologia em promover o uso racional de medicamentos vêm sendo utilizadas há alguns anos e constituem-se em atividades sistemáticas e rotineiras. Deste modo, este estudo, apesar de suas limitações, serve de exemplo, contribuindo para abrir caminho para outros estudos semelhantes, promovendo o amadurecimento desses ideais.

... “É dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança e ao adolescente, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à

educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão” [Aguilar et al, 1989].

ABSTRACT

This prospective study was carried out in order to describe the drug therapy profile of pediatric patients in a Pediatric Unit of a tertiary care university hospital in Brazil. From July to October 1996, 318 patients were followed from admission to discharge. Bacterial pneumonia was the single most common diagnosis. The patients stayed an average of 7 days in the hospital and received prescriptions for an average of 5.7 different drugs. 93.4% of the patients received prescriptions for class N Nervous System and 82.4% for class J General Antiinfectives for Systemic Use. These two therapeutic classes accounted for 8273 (67.8%) of a total of 12198 prescription items. Prescription density was determined for the all prescribed therapeutic classes and for the twelve most prescribed drugs. Drug interactions were identified in the prescriptions of 69 patients (22.3%). This study provides an overview of drug prescription for hospitalized children, a necessary step to a pharmacovigilance program.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-AGUIAR ZM, LAGES NS, VIANA MRA, ROMANINI MAV, VALE MM, MAGALHÃES MEN E DIAS LS. A saúde da criança. Em: LEÃO E, CORRÊA EJ, VIANA MB E MOTA JA (ed) *Pediatria ambulatorial*, 2ª. edição, Belo Horizonte, COOPMED Editora, 1989, p.1-5.

-BARROS JAC. Os Estudos de Utilização de Medicamentos. Em: BARROS JAC (ed) *Propaganda de Medicamentos-Atentado à Saúde ?* Editora Hucitec, Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, São Paulo, 1995, p. 45-47.

-BONATI M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. **J Clin Pharmacol** 1994; 34:300-305.

-CORRÊA EJ E COMPRÉ RR. O atendimento à criança pela equipe de saúde. Em: LEÃO E, CORRÊA EJ, VIANA MB E MOTA JA (ed) *Pediatria ambulatorial*, 2ª. edição, Belo Horizonte, COOPMED Editora, 1989, p.7-9.

-DHARNIDHARCA VR, KANDOTH PN, ANAND RK. Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in-hospital intensive surveillance. **Indian Pediatr** 1993; 30:745-751.

-EINARSON TR, BERGMAN U AND WIHOLM B.-E. Principles and Practice of Pharmacoepidemiology In : SPEIGHT TM AND HOLFORD NHG (ed) *Avery's Drug Treatment*, 4th edition, New Zealand, Adis International Limited, 1997 p.371-392.

-GHARAIBEH MN, GREENBERG HE, SCOTT AW. Adverse drug reactions : a review. **Drug Inf J** 1998; 32:323-338.

-GILMAN, JT and GAL, P Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Collection in Children and Neonates : a Quiet Frontier. **Clin Pharmacokinet** , 1992; 23 (1) : 1-9.

-GOLDHAGEN, JL Child Health in the Developing World. In : BEHRMAN, RE; KLIEGMAN, RM and ARVIN, AM. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1996, p.23-27.

-KAUFFMAN, RE and KEARNS, GL. Pharmacokinetic Studies in Paediatric Patients: Clinical and Ethical Considerations. **Clin Pharmacokinet**, 1992; 23 (1) : 10-29.

-KOREN, G; KRISKA, M; PONS, G; SHEAR, N; SANZ, E AND MACLEOD, S - The network of pediatric pharmacology training programs. **Clin Pharmacol and Ther**; 1993, 54 (1): 1-6.

-LAWSON DH, SHAPIRO S, SLONE D, JICK H. Drug surveillance. Problems and challenges (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program). **Pediatr Clin North Amer** 1972; 19(1):117-129.

-LEE, D & BERGMAN, U Studies of drug utilization In : STROM, BL (ed) Pharmacoepidemiology, 2nd.ed., Chichester, John Wily & Sons, 1994, p.379-393.

- NHACHI CBI, KASILO OMJ, NATHOO S. Drug prescribing in paediatric in-patients at Harare and Parirenyatwa Central Hospitals. **C Afr J Med** 1994; 38(2):57-62.
- SANZ EJ, BERGMAN U, DAHLSTRÖM M. Paediatric drug prescribing: a comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. **Eur J Clin Pharmacol** 1989; 37:65-68.
- SOUMERAI, SB & LIPTON, H Evaluating and Improving Physician Prescribing In : STROM, BL (ed) *Pharmacoepidemiology*, 2nd.ed., Chichester, John Wily & Sons, 1994, p.395-412.
- STROM, BL What is pharmacoepidemiology ? In : STROM, BL (ed) *Pharmacoepidemiology*, 2nd.ed., Chichester, John Wily & Sons, 1994, p.3-13.
- TOGNONI, G & LAPORTE, JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In : LAPORTE, JR et al (eds.) *Epidemiologia do medicamento*, São Paulo, Huitec - Abrasco, 1989, p.43-56.
- TOMSON G, DIWAN V , ANGUNAWELA I. Paediatric prescribing in out-patient care, na example from Sri Lanka. **Eur J Clin Pharmacol** 1990; 39:469-473.
- WHO Regional Office for Europe, *WHO Drugs for children*, Copenhagen, 1987.