

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Fernanda Moreira Coura
Márcia Gonçalves de Oliveira
Mônica da Luz Carvalho Soares
Neila Barbosa Corrêa

**PROPOSTA DE REGULAMENTAÇÃO PARA CATEGORIZAÇÃO DE
RISCO DE MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO**

**Brasília
2008**

**Fernanda Moreira Coura
Márcia Gonçalves de Oliveira
Mônica da Luz Carvalho Soares
Neila Barbosa Corrêa**

**PROPOSTA DE REGULAMENTAÇÃO PARA CATEGORIZAÇÃO DE
RISCO DE MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO**

Plano de Intervenção apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof^{ta}. Gilvânia Coutinho Silva Feijó,
Dra. em Patologia Molecular.

**Brasília
2008**

Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Luiz Neunzig – Bibliotecária CRB 1/2.175

P965p Proposta de regulamentação para categorização de risco de medicamentos de uso pediátrico / Fernanda Moreira Coura; Márcia Gonçalves de Oliveira; Mônica da Luz Carvalho Soares; Neila Barbosa Corrêa — Brasília: [s.n], 2008. 39 f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, 2008.

1. Pediatria. 2. Preparações Farmacêuticas. 3. Regulamentação Governamental. 4. Risco. 5. Vigilância Sanitária. I. Título.

CDD: 614.40981

**Fernanda Moreira Coura
Márcia Gonçalves de Oliveira
Mônica da Luz Carvalho Soares
Neila Barbosa Corrêa**

**PROPOSTA DE REGULAMENTAÇÃO PARA CATEGORIZAÇÃO DE
RISCO DE MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO**

Este plano de intervenção foi julgado e aprovado para obtenção do grau de **Especialista em Vigilância Sanitária no Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva** da Diretoria Regional de Brasília.

Brasília, ____ de _____ de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Gilvânia Coutinho Silva Feijó
Dra. em Patologia Molecular
UnB

Dr. Pedro Ivo Sebba Ramalho
Dr. em Ciências Sociais
FEPECS

Prof^a Elza Maria Souza
Dra. em Saúde Pública/ Promoção da Saúde
Anvisa

RESUMO

Segundo o ICH - *Internacional Conference on Harmonization*, pacientes pediátricos de diferentes faixas etárias só devem tomar medicamentos avaliados apropriadamente nessas populações. Os estudos clínicos devem ser realizados sem comprometer o bem-estar dos pacientes pediátricos e somente quando justificados cientificamente e eticamente. Isso faz com que muitos medicamentos não pediátricos tenham o uso expandido para faixas etárias inferiores, sem considerarem as particularidades fisiológicas do organismo infantil. Existe, no contexto internacional, uma grande preocupação relativa à segurança de medicamentos destinados a lactentes e crianças. Observa-se, porém, uma lacuna importante no que se refere à regulamentação brasileira sobre o tema. Encontramos no Brasil um cenário de falta de padronização e de critério de informações vinculadas a medicamentos destinados à população pediátrica. Este trabalho propõe uma regulamentação para categorização de risco de medicamentos destinados à população pediátrica, bem como orientações para a padronização de bulas e rotulagens específicas. Foi elaborado também um guia para frases de alerta associadas às categorias de risco (I, II, III e IV) propostas. A categorização e as orientações para a estruturação de bulas e rotulagem foram detalhadas em uma proposta de minuta de resolução. As categorias de risco foram baseadas na existência ou inexistência de estudos clínicos controlados para uma determinada faixa etária. A proposta desenvolvida neste trabalho impõe uma maior responsabilidade de ações das empresas, órgão regulador, profissionais de saúde e a sociedade, voltadas para a questão dos medicamentos destinados à população pediátrica.

Palavras-chave: medicamentos pediátricos; legislação; categoria de risco

ABSTRACT

According to the ICH – International Conference on Harmonization, pediatric patients of different age ranges should only take medicines properly assessed in these populations. The clinical studies must be carried out without compromising the pediatric patients' well-being, and only when scientifically and clinically justified. Consequently, many non-pediatric medicines have their use extended to lower age ranges, without considering the physiological characteristics of children's bodies. In the international context, there is a great concern related to the safety of medicines destined to nursing babies and children. However, it is possible to note an important gap concerning the Brazilian regulation of those medicines. In Brazil, there is scenery of lack of standardization and criteria of the information on pediatric medicines. This paper proposes a regulation to define risk categories of medicines destined for the pediatric population, as well as guidance for standardization of specific information leaflets and labels. A guide on alert phrases related to the risk categories (I, II, III and IV) was also developed. The definition of categories and the guidance for the structure of information leaflets and labels were detailed on a proposed resolution. The risk categories were based on the existence or absence of controlled clinical studies for a determined age range. The proposal developed in this paper imposes a greater responsibility on companies, the regulatory agency, health professionals and society as a whole, concerning actions towards medicines destined to the pediatric population.

Key words: pediatric medicines; legislation; risk categories.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE DO PROBLEMA	12
2.1 Vulnerabilidade da população pediátrica	12
2.2 Ações Regulatórias Internacionais sobre Medicamentos Pediátricos.	18
2.3 A Legislação Sanitária Brasileira e os Medicamentos Pediátricos	19
3. OBJETIVOS	22
4. METODOLOGIA	23
4.1. Desenho do plano	23
4.2. Estruturação da Proposta de Minuta de Regulamentação.....	23
4.3. Avaliação do Plano.....	24
4.3.1. Prazo para início da avaliação.....	25
4.3.2. Forma de avaliação	25
4.3.3. Universo a ser avaliado/ Tamanho da amostra.....	25
4.3.4. Fonte das bulas a serem analisadas.....	25
4.3.5. Procedimento para coleta de dados	25
4.3.6. Consolidação dos dados.....	26
4.3.7. Análise dos dados	26
5. RESULTADOS.....	27
5.1. Proposta de Minuta de Consulta Pública obtida após os estudos realizados	27
5.2. Modelo de Consulta Pública nº xx, de xx de xxxxxxx de 2009.....	27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXO A	40
ANEXO B.....	42

1. INTRODUÇÃO

Os bebês e as crianças são públicos especiais quando se trata de questões de saúde, e não podem ser tratados como adultos em miniatura, uma vez que o organismo da criança não é igual ao do adulto: seu metabolismo é diferente e os seus sistemas respiratório, imunológico, reprodutor e nervoso, dentre outros, ainda não estão completamente desenvolvidos.

À medida que cresce, não é só o peso e a altura da criança que se modificam; o funcionamento dos seus órgãos e do seu psiquismo também evolui. Além disso, a população pediátrica não é composta por um grupo homogêneo. A faixa pediátrica vai do recém nascido prematuro, recém-nascidos (0 a 27 dias), lactentes e crianças pequenas (28 dias a 23 meses), crianças (2 a 11 anos) até adolescentes (12 a 16/18 anos).

Segundo o estatuto da criança e do adolescente (Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990), “considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade”[1].

Em todas essas etapas, o organismo reage de forma diferente. Parece, pois, evidente que as crianças necessitam de medicamentos que lhes sejam especificamente destinados, não bastando apenas modificar a dose do medicamento em função do peso do paciente.

As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão [2]. Durante as fases de crescimento (ver Quadro-1), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis [3].

FASE	IDADE
Pré-natal	0-9 meses
Embrionária organogênese	0-3 meses
Fetal	3-9 meses
Inicial	3-6 meses
Terminal	6-9 meses
Natal ou Perinatal	

Pós-natal	
Infância	0-12 anos
Recém-nascido	0-28 dias
Lactente	0-2 anos
Pré-escolar	2-7 anos
Escolar	7-10 anos
Adolescência	10-20 anos
Pré-puberal	10 a 12-14 anos
Puberal	12-14 a 14-16 anos
Pós-puberal	18 a 20 anos

Quadro 1. Fases de desenvolvimento do ser humano. Fonte: Formulário Terapêutico Nacional 2008 [4].

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança).

A busca de uma maior eficácia e segurança dos medicamentos para uso pediátrico levou a Comissão Européia (CE) a impor novas regras aos laboratórios farmacêuticos que passaram a ser obrigados a realizar testes mais específicos sobre os medicamentos de forma a determinar o seu efeito nas crianças. Conforme dados da agência reguladora européia, pelo menos metade dos medicamentos utilizados para o tratamento de crianças não é testada ou não é autorizada para tal indicação. E, na maioria dos casos, os prescritores não têm alternativas, senão medicá-las com os produtos normais para uso adulto, adaptando apenas as doses de acordo com a idade, o peso ou a altura. Isso faz com que o resultado seja por vezes ineficaz ou até mesmo catastrófico.

Entre os problemas decorrentes da inexistência de medicamentos devidamente adaptados ao uso pediátrico, podemos citar: a informação inadequada relativa à dosagem que contribui para aumentar o risco de reações adversas, incluindo a morte; o tratamento ineficaz em virtude da subdosagem; a indisponibilidade para a população pediátrica dos progressos terapêuticos e de fórmulas e vias de administração adequadas e o recurso a fórmulas

magistrais ou fórmulas officinais, que se podem revelar de baixa qualidade, para o tratamento dessa população.

Diante do exposto, os profissionais de saúde, prescritores ou dispensadores, convivem com o eterno dilema da relação risco-benefício no que se refere à utilização de medicamentos em pediatria. Sem as informações adequadas, os médicos ficam relutantes em prescrever certos medicamentos para crianças ou, o que é pior, podem prescrevê-los erroneamente.

Até os anos 1970, verificava-se situação idêntica para os medicamentos utilizados por mulheres no período da gravidez. Entretanto, foram propostas várias leis sobre o tema em diversos países após o conhecido acidente com a talidomida. Com o objetivo de auxiliar os profissionais de saúde na sua tomada de decisão frente à necessidade de prescrever e orientar a utilização de medicamentos durante a gravidez, sistemas de classificação dos riscos de medicamentos têm sido propostos, dentre os quais o mais utilizado é o sistema americano desenvolvido pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1978 [5]. O sistema enquadra os medicamentos em cinco categorias: A, B, C, D e X (Anexo A). Na categoria A, por exemplo, consideram-se os medicamentos julgados seguros durante a gestação: isso significa que, em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal. Logo, é exigida a seguinte frase de alerta: **Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.**

Na categoria X, os medicamentos contra-indicados na gravidez ou para mulheres em idade fértil, devido à teratogenicidade comprovada, o que significa que, em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto, maior do que qualquer benefício possível para a paciente. Nessa situação, a frase exigida no texto de bula é a seguinte: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

Essa classificação é baseada em estudos em animais e em humanos e não implica em uma gradação de risco, mas em uma avaliação da relação risco-benefício [6].

Nesse contexto, a Anvisa publicou a Resolução Específica (RE) nº. 1548/03 (Anexo B), que considerou as categorias de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas utilizadas pela FDA, a qual determina: a publicação das “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”; do guia de frases das “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas e a inclusão das frases de alerta nos textos de bula, considerando a categoria de risco em que o medicamento estiver enquadrado”.

No que diz respeito aos medicamentos de uso pediátrico, considerando a relevância da questão apresentada e tendo em vista que, hoje, a liberação de medicamentos para uso pediátrico no Brasil é feita com base nos estudos clínicos apresentados à Anvisa, uma vez que não existe regulamentação específica, o presente trabalho visa à formulação de uma proposta de regulamentação que defina critérios de enquadramento de medicamentos para uso pediátrico em categorias de risco, de modo a orientar profissionais de saúde e usuários. Tal classificação deverá ser de inserção obrigatória nas bulas dos medicamentos, a exemplo do que ocorre para medicamentos utilizados por mulheres no período de gravidez.

Apesar dos avanços técnico-científicos relativos ao desenvolvimento de novos medicamentos, observa-se uma lacuna importante quanto à caracterização dos medicamentos como sendo de uso pediátrico, bem como no que se refere à regulamentação brasileira para o tema.

Uma maior disponibilidade das informações pode contribuir para aumentar o uso seguro e eficaz de medicamentos pediátricos e, assim, proteger a saúde da população.

Além disso, nesse segmento do mercado pediátrico, é particularmente importante que a bula seja compreensível e transparente, para evitar comportamentos potencialmente perigosos para o paciente pediátrico, em função da carência de estudos em tal faixa etária.

Dessa forma, a função da vigilância sanitária frente à vulnerabilidade do paciente pediátrico é fundamental na garantia da segurança dos medicamentos, assim como na disponibilidade de informações adequadas sobre esses produtos na perspectiva de minimizar, evitar e controlar o risco sanitário.

2. ANÁLISE DO PROBLEMA

2.1 Vulnerabilidade da população pediátrica

Conforme o senso comum, ser vulnerável significa estar suscetível a, ou em perigo de sofrer danos, o que é intrínseco à própria vida. Segundo Kottow, “o ser humano é essencialmente vulnerável, pois sua existência, como humano, não é dada, mas sim construída”. Ele denomina esse tipo de vulnerabilidade de intrínseca ou primária. E denomina de vulnerabilidade secundária ou circunstancial aquela na qual os indivíduos são afetados por circunstâncias desfavoráveis e externas a eles, como a falta de acesso a educação e saúde, a pobreza, dificuldades geográficas, condições fisiológicas, a discriminação e outros fatores. Nesse contexto, a vulnerabilidade secundária é muito significativa quando das pesquisas clínicas, especialmente aquelas para grupos específicos, como mulheres em idade fértil ou grávidas, idosos e crianças [7].

Quanto ao último grupo, por muito tempo o pensamento era de que as crianças não deveriam participar de ensaios clínicos de medicamentos. Do ponto de vista ético, um dos motivos é a sua incapacidade de consentimento. As Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/ OMS,1993) [8], definem uma série de cuidados para a realização de pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. A Diretriz nº. 5 é específica para aquelas que envolvem crianças e estabelece:

- *“Crianças não devem ser envolvidas em pesquisas que possam ser desenvolvidas igualmente em adultos;*
- *O objetivo da pesquisa deve ser o de gerar conhecimentos relevantes para a saúde das crianças;*
- *Os pais ou representantes legais devem dar um consentimento por procuração;*
- *O consentimento de cada criança deve ser obtido na medida da sua capacidade;*
- *A recusa da criança em participar na pesquisa deve ser sempre respeitada, a menos que, de acordo com o protocolo de pesquisa, a terapia que a criança receberá não tenha qualquer alternativa de medicamento aceitável;*

- *O risco apresentado pelas intervenções que não beneficiem individualmente uma criança sujeito de pesquisa deve ser baixo e proporcional à importância do conhecimento a ser obtido; e*
- *As intervenções que propiciarão benefícios terapêuticos devem ser pelo menos tão vantajosas para a criança sujeito de pesquisa quanto qualquer alternativa disponível”.*

Toda essa problemática e, de fato, todas as preocupações são extremamente relevantes, uma vez que, fisiologicamente, o organismo da criança não é o de um adulto pequeno. Normalmente, ocorre a prática da utilização experimental de medicamentos sem comprovação da sua adequada segurança e eficácia para crianças. Nesse sentido, segundo MINER & BERGSTEN-MENDES, cria-se um verdadeiro dilema para o prescritor, pois não prescrever um medicamento, ainda que o mesmo não tenha comprovação de sua eficácia e segurança, pode significar privar os pacientes pediátricos de benefícios terapêuticos potenciais. Por outro lado, extrapolar aos pacientes pediátricos as informações que levaram à aprovação dos medicamentos para uso em adultos poderia expor a criança a risco desconhecido [9].

KOREN aponta que outra dificuldade está relacionada ao próprio estudo envolvendo crianças, tanto no que se refere à questão técnica, quanto à percepção das dificuldades e barreiras práticas e éticas em torno da pesquisa pediátrica, descritas a seguir:

- **de ordem técnica:** necessidade de técnicas não invasivas ou menos invasivas para testes farmacotécnicos e farmacodinâmicos, que atentem para as condições dos locais de coleta e a quantidade de amostras sanguíneas.

- **de ordem prática:** pequeno número de crianças com patologias específicas, necessidade de se trabalhar com diferentes grupos etários, em diferentes fases de desenvolvimento fisiológico, necessidade de formulação de protocolos adequados à idade, o recrutamento dos sujeitos, o envolvimento dos pais ou responsáveis e ainda: como avaliar o “risco mínimo”, a dor e o medo causado às crianças.

- **de ordem ética:** proteção da criança contra os potenciais riscos inerentes à pesquisa, os potenciais danos produzidos por drogas inadequadamente testadas, a vulnerabilidade, o respeito à autonomia da criança de acordo com sua capacidade, o balanço risco-benefício, a doença, o uso de placebo e a participação de voluntários sadios [10].

Somado a tudo isso, é muito importante alertar que a população pediátrica não é composta por um grupo homogêneo. A faixa pediátrica vai do recém nascido prematuro ao adolescente, caracterizada por um processo dinâmico de desenvolvimento físico, fisiológico, funcional e psicossocial [10].

Como consequência das limitações éticas relacionadas à pesquisa de medicamentos envolvendo crianças, mais de 50% dos medicamentos prescritos para pacientes pediátricos nos EUA não são aprovados ou padronizados para o uso em crianças [11]. Não foram encontrados dados no Brasil, no entanto estima-se que a taxa de uso de medicamentos não apropriados para crianças, em pacientes pediátricos, também seja elevada.

O conceito de medicamentos não apropriados para crianças envolve uma variedade de condições. A expressão “não aprovado” considera medicamentos não aprovados para uso como um todo, ou seja, não aprovados para uso em crianças, contra-indicados para uso em crianças ou sem dosagem específica para crianças. Já a expressão “não padronizado” (*off label*) se refere a medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula, em faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou à indicação para uso em crianças [12] [13] [14] [15]. Em alguns países, existem relatos de altas prevalências na utilização de medicamentos não aprovados ou não padronizados para crianças, tanto em consultórios pediátricos quanto em unidades de internação e de tratamento intensivo pediátricas [12] [16].

TURNER ET AL. observaram que é mais freqüente a prescrição de medicamentos não padronizados do que não aprovados nos segmentos pediátricos [17]. Pensando na questão da padronização conforme a idade, deve-se considerar a ampla variação do peso em crianças do nascimento aos 12 anos [14]. É uma prática comum ajustar a dose de acordo com o tamanho da criança, fazendo com que várias prescrições fiquem fora da orientação registrada em bula. Além disso, muitas vezes não são encontradas outras alternativas farmacoterapêuticas registradas para determinadas situações, o que indica que a origem do problema não é relacionada somente ao uso inadequado dos medicamentos pelos profissionais, mas também a uma avaliação inadequada no processo de registro dos mesmos.

A prescrição de medicamentos não padronizados para crianças muitas vezes é necessária, aliada ao fato de uma grande quantidade de medicamentos prescritos atualmente

não trazerem informações na rotulagem ou na bula sobre doses para crianças. Os prescritores são confrontados com o dilema de prescrever medicamentos sem informação suficiente para dar-lhes segurança, ou deixar seus pacientes sem terapia potencialmente efetiva e, às vezes, salvadora [12] [18].

Porém, é importante ressaltar que o uso indiscriminado de remédios e das associações de fármacos aumenta a morbidade e mortalidade devido aos eventos adversos e à toxicidade desses, com um custo elevadíssimo, superior a 3 bilhões de dólares anualmente nos EUA [19]. A prevalência de efeitos adversos por medicamentos na idade pediátrica é de 4,5% a 9,8% [19]. A maior prevalência de eventos adversos e erros de medicação ocorria principalmente em recém-nascidos, especialmente nas terapias intensivas neonatais [20].

No Brasil, recentes estudos têm apontado para um aumento da prática da automedicação. Uma pesquisa realizada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a partir dos dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) em 2006, revelou que os casos de intoxicações por medicamentos têm crescido de forma preocupante no País. Só em 2006, pelo menos 32,8 mil pessoas foram intoxicadas por uso de remédios. Em termos de valor, é 30% maior do que o registrado em 2005. Dentro desse universo, São Paulo liderou com mais de 13,4 mil ocorrências. Outra constatação alarmante diz respeito ao perfil das vítimas. De acordo com o estudo, 36% eram crianças com menos de cinco anos. Entre as principais causas de intoxicação identificadas estão: o uso acidental, principalmente por crianças pequenas, os erros na administração, ou seja, dose ou via erradas, os efeitos adversos e a automedicação.

De acordo com os dados do Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT/RS), no ano de 2006, as crianças de 0-4 anos responderam por 30% das intoxicações por medicamentos. Também de acordo com o CIT/RS, na faixa etária menor de 6 anos, em 2006, os medicamentos que mais causaram intoxicações foram: analgésicos (209 intoxicações), hormônios sexuais e análogos (200 intoxicações), fármacos para resfriado comum (145 intoxicações), antiinflamatórios não esteroidais (106 intoxicações), antialérgicos (176 intoxicações), antibióticos (130 intoxicações).

Ressalta-se que alguns medicamentos isentos de prescrição tiveram valores significativos de intoxicações: anti-sépticos tópicos – 50 intoxicações e vitaminas – 31 intoxicações (ano 2006, faixa etária menor de 6 anos).

O freqüente uso de associações e o grande número de medicamentos (alopáticos, homeopáticos e fitoterápicos) disponíveis podem gerar prejuízos econômicos, sociais e à saúde ainda mais significativos [21].

Além da falta de medicamentos aprovados com indicação para uso nos diferentes grupos da população pediátrica, é antiga a discussão sobre outros problemas relacionados com a farmacoterapia, tais como a falta de medicamentos em concentrações e formulações adequadas. Muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis em formas de dosagens sólidas formuladas para adultos e que não podem ser facilmente reformuláveis. O uso de comprimidos ou cápsulas para a preparação de formulações líquidas adequadas para pediatria é um risco na ausência de informações sobre a estabilidade físico-química e microbiológica e a biodisponibilidade [22]. Outro problema discutido é a falta de medicamentos com concentrações adequadas. Muitos medicamentos comercializados em formulações líquidas só existem em concentrações inadequadas para uma medição rigorosa de pequenos volumes correspondentes à dose requerida para pediatria, o que obriga a diluição dessas preparações, podendo originar graves erros de medicação. Para ajustes das concentrações de medicamentos orais e injetáveis, deve-se levar em consideração a sua osmolaridade para evitar efeitos adversos relacionados com a hiperosmolaridade no alcance do trato gastrointestinal e no local da injeção (flebitis) [22]. Destacam-se ainda os excipientes não referidos e/ ou indesejáveis nas formulações medicamentosas. Existem especialidades farmacêuticas que contêm na sua formulação excipientes não referidos ou indesejáveis em pediatria. Alguns desses excipientes como, por exemplo, o álcool benzílico, fenol, propilenoglicol, sulfitos, entre outros, são referidos como causadores de efeitos adversos em pediatria [22].

Por fim, é importante destacar que a identificação e a notificação das reações adversas a medicamentos (RAM) é particularmente relevante na população pediátrica e requer especial atenção, uma vez que a ação dos fármacos e a sua farmacocinética nas crianças é diferente da dos adultos. Além disso, a natureza e o curso das doenças e as RAM podem diferir entre adultos e crianças. As doenças crônicas requerem tratamento crônico e a suscetibilidade às RAM pode variar durante a vida da criança com a idade, crescimento e desenvolvimento. Os

dados de segurança na população pediátrica não podem ser extrapolados dos dados dos adultos, porque certas RAM podem manifestar-se apenas nas crianças. As crianças podem não ser capazes de expressar claramente as RAM, por isso muitas reações podem não ser detectadas [23].

Esses problemas são mais relevantes quando os fármacos envolvidos não estão autorizados para utilização em pediatria, como é o caso de uso não padronizado (*off-label*) e formulações extemporâneas. Os erros de medicação são uma das maiores causas de reações adversas e, na pediatria, estão muitas vezes associados com a adaptação para uso pediátrico de medicamentos com dosagens e formulações de adultos. É importante que as RAM suspeitas de ocorrerem nesse contexto de erros de medicação sejam notificadas. Nesse processo de farmacovigilância pediátrica, deverão estar envolvidos a população pediátrica e os seus familiares, as autoridades reguladoras, a indústria farmacêutica, os profissionais de saúde, as organizações de doentes, os sistemas de saúde e os meios de comunicação [23].

Todos os estudos supracitados apontam que o desenvolvimento e a avaliação de medicamentos essenciais para recém-nascidos, lactentes e crianças requer uma colaboração ampla, incentivada pelo Estado brasileiro, entre pediatras, farmacêuticos, indústria farmacêutica e autoridades sanitárias reguladoras.

Com muita frequência, a prescrição e o uso de medicamentos nas faixas pediátricas são baseados em extrapolações de doses e/ou modificações de formulações para adultos, ignorando-se completamente as diferenças entre crianças e adultos, e submetendo aquelas aos riscos de eficácia não comprovada e de efeitos adversos não avaliados [11] [24].

Shirkey, há mais de 30 anos, já reconhecia a existência do sério dilema da padronização de medicamentos pediátricos, chamando-os de "órfãos terapêuticos". Principalmente na última década, inúmeras iniciativas da Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos (*Food and Drug Administration - FDA*) e do Comitê de Medicamentos da Academia Americana de Pediatria, ambas dos EUA, com reconhecimento internacional, têm concorrido no sentido de estimular pesquisa, aprovação e padronização de medicamentos voltados para a população pediátrica [25].

2.2 Ações Regulatórias Internacionais sobre Medicamentos Pediátricos.

Os medicamentos pediátricos são tema continuamente inserido nas agendas regulatórias mundiais.

A nova legislação que regulamenta o desenvolvimento e a aprovação de medicamentos para uso em crianças de 0 a 17 anos foi introduzida na União Européia em janeiro de 2007.

A nova norma – Regulação (CE) nº. 1901/2006 introduz mudanças radicais no ambiente regulatório para medicamentos pediátricos, planejadas para proteger a saúde das crianças na União Européia.

A Regulação Pediátrica também traz muitas novas tarefas e responsabilidades para a Agência Européia de Medicamentos. A principal delas é a criação e a operação de um comitê Pediátrico na Agência para fornecer opinião científica sobre medicamentos de uso pediátrico.

A Agência Norte-Americana também introduziu importantes recomendações para a faixa etária pediátrica. Em agosto de 2007 a *Food and Drug Administration* – FDA fez recomendações importantes referentes a medicamentos isentos de prescrição ou “*Over the counter*” – OTC, utilizados na população pediátrica. Segundo a FDA, os medicamentos isentos de prescrição utilizados para resfriado ou tosse não devem ser administrados na faixa etária abaixo de 2 anos, uma vez que podem ocorrer sérios efeitos colaterais. Essas recomendações são provenientes de uma revisão de informações sobre medicamentos OTC realizada pelo comitê de Recomendações Oficiais de Saúde Pública da FDA [26].

No período de 2004 a 2005, 1519 crianças com menos de dois anos foram tratadas nos departamentos de emergência dos Estados Unidos devido a eventos adversos, incluindo superdosagens, associados com medicamentos para gripe e tosse. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o *National Association of Medication Examiners* (NAME) apontaram os medicamentos para gripe e tosse como a causa principal de três mortes (crianças com menos de seis meses) em 2005; todas as três crianças tinham alto nível de pseudoefedrina (um descongestionante nasal) em amostras de sangue pós-morte. Uma criança havia recebido um medicamento prescrito e um OTC para gripe e tosse ao mesmo tempo. As doses de medicamentos para tosse e gripe que causam mal e levam ao óbito em crianças não são

conhecidas. Também não existem recomendações de posologia aprovadas para a prescrição de medicamentos para tosse e gripe nessa faixa etária. O FDA recomenda que, devido aos riscos de toxicidade, à ausência de recomendações de posologia, e a limitadas evidências publicadas sobre a efetividade desses medicamentos em crianças com menos de dois anos de idade, os pais e responsáveis não devem administrar medicamentos para tosse e gripe nessa população sem antes consultar um profissional de saúde e devem seguir precisamente as orientações do fabricante. Além disso, os médicos são alertados para terem cuidado ao prescrever medicamentos para gripe e tosse a crianças com menos de dois anos de idade, e devem perguntar aos responsáveis sobre outros medicamentos OTC que possam ser utilizados por essas crianças, para evitar a superdosagem com vários medicamentos que contenham o mesmo princípio ativo [27].

2.3 A Legislação Sanitária Brasileira e os Medicamentos Pediátricos

No Brasil não existe uma regulamentação específica voltada para medicamentos de uso pediátrico, o que dificulta as ações sanitárias dirigidas a essa grande e vulnerável faixa da população brasileira.

Ações isoladas de algumas legislações sanitárias brasileiras buscam atenuar a questão do risco relacionado a grupos específicos da população. Destacamos a seguir algumas dessas regulamentações.

A Resolução RDC nº. 137, de 29 de maio de 2003, autoriza o registro/ renovação de registro de medicamentos pertencentes a algumas classes/ princípios ativos, se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. Essa norma faz menções específicas para uso em crianças dos seguintes medicamentos:

- i) Medicamentos a base de ácido bórico e seus derivados, que devem conter a seguinte frase de advertência em suas bulas e rotulagem de embalagens primárias e secundárias: "Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde";
- ii) Polivitamínicos destinados a "crianças com idade inferior a 12 anos ou de USO PEDIÁTRICO" que apresentem uma concentração máxima de etanol não superior a 0,5% em suas formulações, apresentar na bula e rotulagem das embalagens primárias e secundárias a advertência: "Contém 0,5% de etanol".

- iii) Produtos de uso tópico contendo cânfora em suas formulações. Os mesmos devem apresentar na bula e rotulagem de suas embalagens primárias e secundárias a advertência: "Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade".
- iv) Produtos de uso pediátrico contendo ácido acetilsalicílico em suas formulações também estão incluídos na norma e devem apresentar na bula e rotulagem das embalagens primárias e secundárias a advertência: "Crianças ou adolescentes não devem usar este medicamento para catapora ou sintomas gripais antes que um médico seja consultado sobre a síndrome de Reye, uma rara, mas grave doença associada a este medicamento".
- v) Produtos contendo clemastina e promelizina em suas formulações, apresentar na bula a advertência: "Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 3 anos de idade."
- vi) Produtos contendo Sedativos da tosse e Expectorantes em suas formulações devem apresentar na bula e rotulagem das embalagens secundárias a advertência: "Este medicamento não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos de idade".
- vii) Os produtos de uso pediátrico contendo ácidos flufenâmico e mefenâmico em suas formulações, apresentar na bula a advertência: "O tratamento não deve se prolongar por mais de 7 dias."
- viii) Medicamentos que contenham paracetamol em suas fórmulas, muito utilizados em bebês e crianças, devem apresentar na bula e rotulagem das embalagens secundárias a advertência: "Não use outro produto que contenha Paracetamol".
- ix) Medicamentos a base de diclofenaco sódico e potássico devem apresentar na bula a advertência: "Não é indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica".

A norma RDC nº 137, de 29 de maio de 2003, especifica vários itens destinados ao risco de administração à população pediátrica. Porém, podemos perceber que seu texto traz uma mistura de informações não padronizadas. Ora existe na Resolução a necessidade dos importantes dizeres de alerta serem apresentados tanto na bula como na rotulagem, ora são mencionados apenas na bula. A questão da faixa etária também é indicada sem uma padronização. Alguns alertas são voltados para a faixa acima de 2 anos, outros acima de 3 anos. Existem medicamentos com alertas para crianças abaixo de 14 anos e outros que não mencionam a faixa pediátrica. A falta de um critério claro dificulta a simetria de informações destinada ao cuidador, pode gerar erros contínuos de administração, podendo ocasionar

intoxicações e reações que chegam a morbidade e/ ou mortalidade. Além disso, a falta de padronização dificulta as ações de fiscalização e correção sanitária.

Utilizando ainda os conceitos e procedimentos existentes na legislação sanitária atual na abordagem da padronização e categorização de risco à saúde de bebês e crianças, ressaltamos a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 55, de 17 de março de 2005. Tal resolução trata dos requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação de recolhimento de medicamentos, na hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou conseqüência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia. Nessa norma, é inserido o conceito de Classificação de Risco à Saúde por meio de classes (I, II e III) de qualificação de risco relativo à saúde, a que uma população está exposta pelo uso do medicamento. Na Classe I, temos uma situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou a exposição a um medicamento possa causar risco à saúde acarretando morte, ameaça à vida ou danos permanentes. Na Classe II, existe alta probabilidade de que o uso ou a exposição a um medicamento possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso e, na Classe III, existe baixa probabilidade de que o uso ou a exposição a um medicamento possa causar conseqüências adversas à saúde. A norma em questão categoriza três classes de risco a relacionada ao grau exposição e conseqüente a agravos à saúde.

A regulamentação para categorização de risco de medicamentos de uso pediátrico é uma ferramenta útil e adequada para a resolução do problema já apontado.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral:

Propor uma regulamentação para classificação de categorias de risco de medicamentos voltados para a população pediátrica.

Objetivos específicos:

- Levantamento das normas sanitárias brasileiras que estão envolvidas com a questão da categorização de risco.
- Abordar a questão da padronização das informações de registro vinculadas a medicamentos destinados à população pediátrica.
- Definir categorias de risco dos medicamentos para uso pediátrico para inserção nos textos de bulas, aumentando a informação existente sobre o uso de medicamentos em pediatria.
- Definir frases de alerta, aumentando a informação existente sobre o uso de medicamentos em pediatria.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do plano

Foi realizada uma revisão bibliográfica para avaliação da regulamentação brasileira dentro do contexto da padronização de informações e categorização do risco de medicamentos utilizados pela população pediátrica.

Foi realizada a análise das informações contidas nas legislações sanitárias sobre o tema e a partir dessas informações foi proposta uma classificação de categorização de risco para a população pediátrica. A categorização foi consolidada em uma minuta de proposta para regulamentação sanitária.

4.2. Estruturação da Proposta de Minuta de Regulamentação

De uma forma genérica, podemos afirmar que as propostas de regulamentação da Anvisa devem, obrigatoriamente, passar por determinadas etapas.

Até o momento da elaboração deste Plano de Intervenção, os principais estágios do processo de regulamentação compreendem as etapas: **a)** iniciativa, instrução e elaboração da proposta; **b)** análise jurídica; **c)** deliberação da Diretoria Colegiada (Dicol); **d)** consulta pública, se assim a Dicol deliberar; **e)** deliberação final pós Consulta Pública; **f)** publicação; e **g)** implementação, divulgação e acompanhamento.

O Diretor responsável pela área de elaboração da proposta de regulamentação deverá verificar a conformidade da minuta com os objetivos da proposta e o alinhamento às políticas públicas, diretrizes e prioridades institucionais. Nesse momento, o Diretor pode remeter o processo para ajustes ou alterações, bem como determinar seu arquivamento. Se estiver de acordo, encaminhará a proposta para análise jurídica.

Segue-se então a análise jurídica. É o momento em que a Procuradoria da Anvisa analisa os atos normativos a serem editados pela Agência, a fim de assistir previamente a Dicol no controle interno da legalidade administrativa dos atos a serem praticados pela Anvisa.

A deliberação é a etapa seguinte, em que uma proposta de regulamento é submetida à apreciação da Dicol. É o momento em que a Diretoria examina a opção regulatória quanto ao mérito, oportunidade e conveniência, além de sua compatibilidade com as prioridades institucionais e as políticas e diretrizes estabelecidas pelo Poder Público, a fim de viabilizar o cumprimento de sua missão de proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços, e participando da construção de seu acesso.

Essa etapa possui a finalidade de aprovar ou reprovar uma proposta de regulamento, conforme apreciação e deliberação dos Diretores. Ao avaliar a proposta, a Diretoria também deliberará quanto à realização de consulta ou audiência pública que, ao final, demandarão nova deliberação.

Após a deliberação da Diretoria Colegiada, segue-se à etapa de publicação do ato normativo (consulta pública ou Resolução da Diretoria Colegiada). A publicação é condição de eficácia dos atos e decisões da Agência e corresponde ao dever de publicidade inerente à Administração Pública em geral.

A etapa de Consulta Pública tem a finalidade de obter subsídios e informações da sociedade para o processo de tomada de decisões que irão orientar as diversas ações no campo da vigilância sanitária em todo país. Abre a possibilidade de uma ampla discussão sobre diversos temas na área de vigilância sanitária, permitindo que o processo de elaboração de atos normativos da Agência seja democrático e transparente para toda a sociedade.

As contribuições serão examinadas pela Anvisa após o término do prazo para a consulta e subsidiarão o processo decisório da Agência.

Após a aprovação da (nova) minuta pela Dicol e publicação de um novo regulamento, segue-se à etapa de implementação. Essa etapa envolve a adoção de uma série de medidas relacionadas com a divulgação e o acompanhamento desse novo regulamento, que devem ser planejadas o mais cedo possível, preferencialmente enquanto a regulamentação ainda é discutida e elaborada.

4.3. Avaliação do Plano

4.3.1. Prazo para início da avaliação

O plano será avaliado doze meses após a publicação e a vigência da regulamentação proposta.

4.3.2. Forma de avaliação

Será realizada uma avaliação da presença das informações exigidas nos textos de bulas e rotulagens de medicamentos usados em pediatria por de uma avaliação das bulas dos medicamentos constantes na lista de medicamentos de referência.¹

4.3.3. Universo a ser avaliado/ Tamanho da amostra

Todos os medicamentos constantes da lista de medicamentos referência no momento em que se complete 12 meses da publicação da Resolução. A escolha do universo se deve ao fato de que as bulas dos medicamentos de referência serão padrão de informação para as bulas de medicamentos genéricos e similares.

4.3.4. Fonte das bulas a serem analisadas

As bulas analisadas serão obtidas utilizando a ferramenta de busca do Bulário Eletrônico da Anvisa (www.anvisa.gov.br/bulas) para os medicamentos de referência.

4.3.5. Procedimento para coleta de dados

Será elaborada uma ficha para a coleta de dados resultante da análise dos textos de bulas dos medicamentos de referência.

¹ Medicamento de Referência - produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. (Lei nº.9787 de 10 de fevereiro de 1999).

A ficha será desenvolvida com base em critérios definidos na RDC publicada, que correspondem ao foco de investigação do presente estudo.

A parte inicial (I) da ficha de avaliação será composta com os itens de identificação do medicamento: nome comercial, denominação comum brasileira – DCB, forma farmacêutica, via de administração, apresentações comercializadas, venda sob prescrição médica e empresa detentora do registro.

A segunda parte (II) da ficha de avaliação deverá conter perguntas como:

- A frase de alerta está presente na bula?
- A localização da frase de alerta está correta conforme a norma determina?
- A frase de alerta reproduz o conteúdo previsto no guia da norma?
- A categoria de risco está identificada na bula?
- Há correspondência entre a frase de alerta e a categoria conforme a norma?

4.3.6. Consolidação dos dados

Os dados obtidos referentes à avaliação dos textos de bulas dos medicamentos de referência poderão ser consolidados em tabelas e gráficos.

4.3.7. Análise dos dados

Os dados obtidos serão confrontados com a legislação vigente para o tema.

5. RESULTADOS

A regulamentação sanitária a ser utilizada para tratar do tema será Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), que é a expressa decisão dos Diretores da Anvisa para fins normativos ou de intervenção.

A regulamentação é uma importante ferramenta regulatória para o cumprimento da finalidade institucional da Anvisa. O bom uso dessa ferramenta, além de prevenir riscos à saúde da população e propiciar um ambiente estável para a atuação do mercado, também é capaz de solucionar conflitos, equilibrar a tensão naturalmente existente entre as relações de produção e consumo e contribuir para a coordenação e o fortalecimento do SNVS.

O processo de regulamentação da Anvisa encontra-se atualmente em fase de aprimoramento, desde a implantação do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa, cuja descrição ocorreu anteriormente na metodologia.

5.1. Proposta de Minuta de Consulta Pública obtida após os estudos realizados

Faz-se importante informar que as Consultas Públicas contam com uma parte introdutória em que são apresentadas as diretrizes legais de abertura da consulta pública, além de outras informações como o prazo em que o processo estará aberto para as manifestações, bem como as formas de envio e endereço para recebimentos das contribuições. Após isso, segue-se um anexo A, em que é apresentado o texto da consulta. Nesse caso em específico, em seqüência ao texto, mas como parte da consulta pública, apresenta-se um quadro 1, que servirá como guia de frases de alerta obrigatórias a ser inseridas nos textos de bulas dos medicamentos conforme a classificação de risco em que se enquadram para a população pediátrica.

5.2. Modelo de Consulta Pública nº xx, de xx de xxxxxxx de 2009.

D.O.U. de xx/xx/2009.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o inciso IV do art. 11 e o art. 35 do Regulamento da ANVISA

aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso V e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em xx de xxxxxx de 2009, adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 30 (trinta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Resolução que dispõe sobre medicamentos de uso pediátrico e dá outras providências.

Art. 2º Informar que a proposta de Resolução estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no sítio <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm> e que as sugestões deverão ser encaminhadas, por escrito, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Unidade Técnica, SIA Trecho 5 Quadra Especial 57 Lote 200, CEP: 71205-050; ou para o Fax: (061) 34625354; ou para o e-mail: **cpxx.2009@anvisa.gov.br**.

Art. 3º Durante e após o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária poderá articular-se com os órgãos e entidades envolvidas e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria para que indiquem representantes nas discussões, visando a consolidação de texto final.

NOME DO DIRETOR PRESIDENTE

ANEXO A

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº.

Dispõe sobre classificação de medicamentos de uso pediátrico em categorias de risco e dá outras providências.

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos

termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando as disposições contidas na Lei n.º 6.360, de 23 de setembro de 1976, e no Decreto n.º 79.094, de 5 de janeiro de 1977, acerca do sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

considerando a Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre as infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas penalidades;

considerando o direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde, conforme previsto nos termos do Inciso V do art. 7º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990;

considerando o direito à informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que possam apresentar, conforme previsto pelo Inciso III do art. 6º do Código de Defesa do Consumidor, Lei n.º 8078, de 11 de setembro de 1990;

considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria n.º 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

considerando a Resolução – RDC n.º 138, de 29 de maio de 2003, que dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos e estabelece a Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas (GITE);

considerando a Resolução – RDC n.º 140, de 29 de maio de 2003, que estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde;

considerando a Resolução – RDC n.º 333, de 19 de novembro de 2003, que dispõe sobre rotulagem de medicamentos e dá outras providências; resolve:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Resolução institui as categorias de risco de medicamentos destinados à população pediátrica, conforme anexo, e determina a adequação das bulas e das embalagens de medicamentos com indicação de uso pediátrico.

§1º As categorias de risco para medicamentos destinados à população pediátrica são definidas de acordo com os estudos apresentados na documentação de registro do medicamento.

§2º Os medicamentos genéricos e similares devem utilizar a mesma categoria de risco de medicamentos destinados à população pediátrica e mesma faixa etária, para adequação das bulas e embalagens, do medicamento de referência.

§3º Medicamento de venda sem prescrição médica que não possuir bula, conforme disposto pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, art. 96, parágrafo único, deve disponibilizar as frases de alerta descritas no anexo desta Resolução em sua embalagem secundária, ou primária, na ausência da embalagem secundária.

CAPÍTULO II

DAS DEFINIÇÕES

Art. 2º Para os fins desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I – embalagem primária: acondicionamento que está em contato direto com o produto e que pode se constituir de recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados;

II – embalagem secundária: acondicionamento que está em contato com a embalagem primária e que constitui envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;

III – medicamento destinado à população pediátrica: medicamento que apresenta indicação de uso pediátrico, de acordo com os estudos clínicos aprovados para o registro do produto;

IV – medicamento de referência: medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro;

V – medicamento genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI;

VI – medicamento inovador: medicamento comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos, um fármaco ativo, sendo que esse fármaco deve ter sido objeto de patente, mesmo já extinta, por parte da empresa responsável por seu desenvolvimento e introdução no mercado do país de origem, ou o primeiro medicamento a descrever um novo mecanismo de ação, ou aquele definido pela ANVISA que tenha comprovado eficácia, segurança e qualidade;

VII – medicamento similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

CAPÍTULO III

DA BULA

Art. 3º As frases de alerta, especificadas no anexo desta Resolução, devem ser incluídas no texto de bula, nos itens "Riscos do Medicamento" na informação ao paciente e "Advertências", na informação ao profissional de saúde, considerando a categoria de risco em que o medicamento estiver enquadrado.

Parágrafo único. A categoria de risco deverá ser descrita apenas no item “Advertências” na informação técnica aos profissionais de saúde.

CAPÍTULO IV DA ROTULAGEM

Art. 4º Todos os medicamentos destinados à população pediátrica devem ostentar no terço superior da face principal da embalagem secundária, a expressão "Uso Pediátrico (xx a xx anos)", cor vermelha, PANTONE 485C, impressa sobre fundo com tonalidade contrastante, de modo a garantir perfeita legibilidade, com caracteres nunca inferiores a cinquenta por cento do tamanho do nome comercial ou, na sua falta, da Denominação Comum Brasileira – DCB.

I – a informação referente à faixa etária deve ser baseada no estudo clínico que comprova a indicação pediátrica do produto;

II – a rotulagem de medicamentos a serem adquiridos pelo Ministério da Saúde deve obedecer a uma identificação padronizada conforme legislação específica, sem prejuízo do disposto nesta Resolução.

CAPÍTULO V DA ADEQUAÇÃO DO REGISTRO

Art. 5º As petições de registro de medicamentos devem apresentar novo modelo de bula e embalagem constando as informações descritas nos arts. 3º e 4º, sem prejuízo das demais exigências da legislação vigente.

Parágrafo único. Os medicamentos genéricos e similares devem utilizar a mesma categoria de risco de medicamentos destinados à população pediátrica e mesma faixa etária, para adequação das bulas e embalagens, do medicamento de referência.

Art. 6º Quando se tratar de Notificação da Alteração de Rotulagem, o titular do registro do medicamento deve apresentar:

I – formulário de Petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos;

II – modelo de embalagem secundária, ou na sua falta, embalagem primária, constando as informações descritas no art. 4º.

III – modelo de bula contendo as informações descritas no anexo desta Resolução, conforme enquadramento nas categorias de risco; e

IV – a modificação dos dizeres de embalagem ou rotulagem para adequar os medicamentos já registrados deve ser requerida pelo titular do registro, conforme legislação vigente.

CAPÍTULO VI DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 7º Cabe ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, além de garantir a fiscalização do cumprimento desta norma, zelar pela uniformidade das ações segundo os princípios e normas de regionalização e hierarquização do Sistema Único de Saúde.

Art 8º As empresas titulares do registro devem providenciar adequação do registro do medicamento com indicação de uso pediátrico no prazo máximo de 180 dias contados da data de publicação desta Resolução.

§1º As petições de registro de medicamento com indicação de uso pediátrico, protocolizadas após a publicação desta Resolução, devem atender ao disposto nesta regulamentação.

§2º Os medicamentos com indicação de uso pediátrico fabricados ou importados após 360 dias da publicação desta Resolução devem apresentar a faixa etária de uso do medicamento em suas embalagens secundárias, ou, na sua falta, nas embalagens primárias.

§3º Os medicamentos fabricados ou importados no prazo do parágrafo anterior poderão ser regularmente comercializados ou utilizados.

Art. 9º O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo da responsabilidade civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 10. Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

NOME DO DIRETOR PRESIDENTE

QUADRO 1

GUIA PARA FRASES DE ALERTA ASSOCIADAS A CATEGORIAS DE RISCO DE MEDICAMENTOS DESTINADOS À POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	FRASE DE ALERTA
I	Em estudos controlados em população pediátrica, medicamento não demonstrou risco.	Este medicamento pode ser utilizado em população pediátrica de X a Y anos* desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.
II	Não foram realizados estudos em população pediátrica.	Este medicamento não deve ser utilizado em população pediátrica sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
III	O fármaco demonstrou evidências de risco, no entanto os benefícios potenciais para o paciente pediátrico podem, eventualmente, justificar o	Este medicamento não deve ser utilizado em população pediátrica sem orientação médica.

IV	Em estudos em população pediátrica, o fármaco provocou danos, havendo clara evidência de que o risco é maior que o benefício para o paciente.	Este medicamento não deve ser utilizado em população pediátrica.
----	---	--

* X a Y = faixa etária específica de cada medicamento

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle sanitário exercido pela vigilância baseia-se em leis e normas que se fundamentem no conhecimento técnico-científico disponível e na ordem jurídica, constituindo um conjunto de ações voltadas para a proteção e a defesa da saúde coletiva [28]. Para ser efetivo e atingir sua finalidade, o controle sanitário requer vários instrumentos, além do poder de polícia e dos meios de seu exercício. A vigilância sanitária deve lançar mão de instrumentos como: monitoramento, vigilância epidemiológica, pesquisa, educação e informação sanitárias, *marketing* social, entre outros, que possam ser eficazes para controlar e identificar os fatores de risco individuais e coletivos associados aos objetos do seu campo de ação, dentre os quais o medicamento é um dos mais importantes por seus riscos inerentes [28].

Nesse contexto, o estudo e a proposição ora realizados, consideradas suas limitações, sejam em relação à não delimitação da faixa para uso pediátrico, sejam quanto à busca por legislação internacional para o tema em tela, devem ser entendidos como um instrumento para a intervenção no processo de melhoria da informação para pacientes e profissionais de saúde quanto ao risco de uso de medicamentos pela população pediátrica.

Tal iniciativa é fruto de várias discussões internas, bem como de uma preocupação generalizada com a ausência de legislação referente ao risco de uso de medicamentos cujo registro já está aprovado para a população pediátrica e para os que ainda se pretendem registrar.

Acredita-se que a forma mais acessível de atingir pacientes e profissionais de saúde é por meio da inserção de frases de alerta nos textos de bula, bem como na embalagem dos medicamentos. Esta última por ser a “carta de apresentação do medicamento”, a primeira por ser o instrumento de informação mais próximo ao paciente e que deve conter informações claras e confiáveis capazes de interferir na decisão dos profissionais prescritores e dispensadores.

Assim, a premissa deste trabalho é a de que: “A permanente atualização das informações, a sua qualidade e a disponibilidade em tempo oportuno são fatores importantes para a decisão e ação correspondente” [29].

Desta forma, recomenda-se à Anvisa:

- Adoção da proposta de regulamentação e disponibilização de minuta de norma para consulta pública;
- A harmonização dos textos de bulas dos medicamentos genéricos e similares com os de sua referência no que se refere às informações para a população pediátrica num prazo máximo de 180 dias a contar da publicação da norma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] <http://www.planalto.gov.br/ccivil/LEIS/L8069.htm> em 18/04/09 às 10:33
- [2] Kerns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Development pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-67.
- [3] Silva P. Farmacologia básica e clínica. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006: 1186-96.
- [4] Formulário Terapêutico Nacional 2008 Rename 2006 – Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Série B. Textos Básicos de Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- [5] BRIGGS, G.G; FREEMAN R.K, YAFFE S.J. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.** 6th. Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2005.
- [6] BRIGGS et al. 2005 *apud* OLIVEIRA, Márcia Gonçalves de. **AVALIAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS BULAS SOBRE O RISCO DO USO DE MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ.** 2007. 115 f. Dissertação (Mestrado Profissional) - Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Brasília, 2007.
- [7] KOTTOW, M.H. Comentários sobre Bioética, Vulnerabilidade e Proteção. In GARRAFA, V.; PESSINI, L (Orgs) **Bioética: Poder e Injustiça.** São Paulo: Loyola, 2003, p.71-78.
- [8] COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). **Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos.** Genebra: OMS, 1993.
- [9] MEINERS, MMMA; BERGSTEN-MENDES, G.B. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Ass Méd Brasil** 2001; 47 (4); 332-7.
- [10] KOREN, G; KEARNS, G; REED,M.; PONS, G. Use of healthy children as volunteers in drug studies: The Ethical Debate. **Clin Pharmacol Ther** 2003, 73:147-152.
- [11] KAUFFMAN RE. Essential drugs for infants and children: North American perspective. **Pediatrics** 1999; 104 (3 Pt 2):603-5.
- [12] JONG GW, VULTO AG, DE HOOG M, SCHIMMEL KJM, TIBBOEL D, VAN DEN ANKER JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. **Pediatrics** 2001; 108:1089-93.
- [13] THOMPSON DF, HEFLIN NR. Frequency and appropriateness of drug prescribing for unlabeled uses in pediatric patients. **Am J Hosp Pharm** 1987; 44:792-6.
- [14] MCINTYRE J, CONROY S, AVERY A, CORNS H, CHOONARA I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child** 2000; 83:498-501.

- [15] GAVRILOV V, LIFSHITZ M, LEVY J, GORODISCHER R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. **Isr Med Assoc J** 2000; 2:595-7.
- [16] MEINERS MMMA, BERGSTEN-MENDES G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Assoc Med Bras** 2001; 47:332-7.
- [17] TURNER S, LONGWORTH A, NUNN AJ, CHOONARA I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ** 1998; 316:343-5.
- [18] BLUMER JL. Off-label uses of drugs in children. **Pediatrics** 1999; 104:598-602.
- [19] OLIVEIRA GG. As reações adversas medicamentosas (RAM): o risco terapêutico. **A Folha Médica** 1994; 109(1):47-50.
- [20] KAUCHAL R, BATES DW, LANDRIGAN C, MCKENNA KJ, CLAPP MD, FEDERICO F, et al. **Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.** **JAMA** 2001; 285:2114-20.
- [21] WONG, Anthony. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. **Jornal de Pediatria** Vol. 79, N°5, 2003.
- [22] LEFF R. D., ROBERTS R. J. **Am J Hosp Pharm**, 1987; 44: 865-70.
- [23] Committee for Medicinal Products for Human Use. **Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.** EMEA. 28.06.06. Disponível em www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf Acesso em: 23.09.06.
- [24] CHRISTENSEN ML, HELMS RA, CHESNEY RW. Is pediatric labeling really necessary? **Pediatrics** 1999; 104(3 Pt 2):593-7.
- [25] WILSON JT. An update on the therapeutic orphan. **Pediatrics** 1999; 104(3 Pt 2):585-90.
- [26] http://www.fda.gov/CDER/drug/advisory/cough_cold.htm. Agosto de 2007.
- [27] **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 12 January 2007, 56(01): 1-4. Disponível em www.cdc.gov/mmwr.
- [28] COSTA, E.A. **Vigilância Sanitária : Proteção e Defesa da Saúde.** Segunda Edição Aumentada. Ed. Sobravime, 2004.
- [29] MOTA, E., CARVALHO, D.M. Sistemas de Informação em saúde. In: ROUQUAYROL, M.Z., ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia e saúde.** 6.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p.605.

ANEXO A

GUIA PARA FRASES DE ALERTA ASSOCIADAS A CATEGORIAS DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS

CATEGORIA

DESCRIÇÃO

FRASE DE ALERTA

A

Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

B

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

C

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

D

O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

X

Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

ANEXO B

Resolução - RE nº 1.548, de 23 de setembro de 2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº. 238, de 31 de março de 2003,

considerando o disposto no art. 111, inciso II, alínea "a" § 3º. do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,

considerando as categorias de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas utilizadas por outras agências regulatórias;

considerando a proposta do Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC) sobre o assunto;

Art. 1º Determinar a publicação das "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas" anexo.

Art. 2º As frases de alerta, especificadas no anexo desta Resolução, devem ser incluídas nos textos de bula, nos itens "Riscos do Medicamento" na informação ao paciente e "Advertências" na informação ao profissional de saúde, considerando a categoria de risco na qual o medicamento for enquadrado.

Art. 3º As frases de alerta, contidas no anexo desta Resolução, não impedem que as detentoras de registro adicionem outras informações, como por exemplo, sobre amamentação, que sejam necessárias para garantir o uso seguro do medicamento.

Art.4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL