

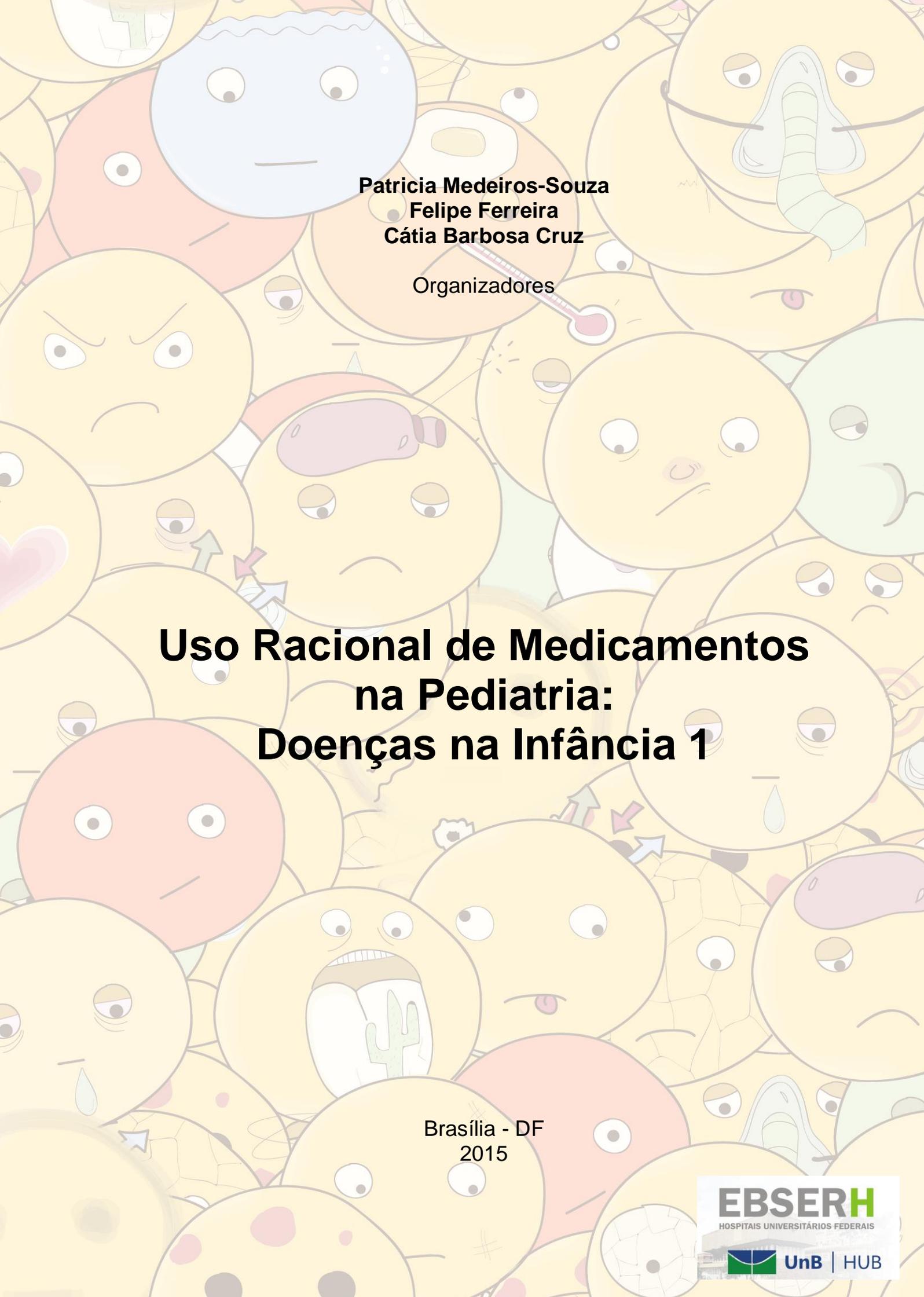


USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS NA PEDIATRIA: DOENÇAS NA INFÂNCIA 1

Organizadores:

Patricia Medeiros Souza
Felipe Ferreira
Cátia Barbosa Cruz

Brasília - 2015



**Patrícia Medeiros-Souza
Felipe Ferreira
Cátia Barbosa Cruz**

Organizadores

Uso Racional de Medicamentos na Pediatria: Doenças na Infância 1

Brasília - DF
2015

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

 **UnB** | HUB

© 2015 Patricia Medeiros-Souza

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Organização e Coordenação:

Patricia Medeiros-Souza – Professora adjunta de Farmacologia Clínica do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Felipe Ferreira – Farmacêutico Clínico e Professor do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Cátia Barbosa Cruz – Médica Pediatra e Endocrinologista do Hospital Universitário de Brasília e Gerente de Ensino e Pesquisa do EBSEH.

Comissão técnica executiva:

Amélia Arcangela Teixeira Trindade – Médica Nefropediatra do Hospital Universitário de Brasília/UnB.

Cário Vieira dos Santos – Farmacêutico Clínico – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Daiany L. Alves - Aluna de Pós Graduação em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília.

Fabiana Peres Antônio – Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Felipe Ferreira – Farmacêutico Clínico e Professor do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Gabriela Catroqui – Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Janaina Lopes Domingos – Farmacêutica – funcionária pública.

Jéssica de Souza – Discente do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Juliano Coelho de Oliveira Zakir – Médico - Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília/UNB.

Keila Junia Prado - Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Laísa Cherubin de Almeida – Aluna de Pós Graduação em Farmacologia Clínica da Universidade de Brasília.

Laura Carla Brito Costa – Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Luciano Maximo da Silva - Médico Pediatra do Hospital Universitário de Brasília/UNB.

Luiz Cláudio Gonçalves de Castro – Médico Pediatra e Endocrinologista do Hospital Universitário de Brasília/UNB.

Marilucia Rocha de Almeida Picanço – Professora associada da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Brasília, médica Pediatra e Hebiatra do Hospital Universitário de Brasília/UNB.

Michelly de Oliveira Ribeiro – Discente do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

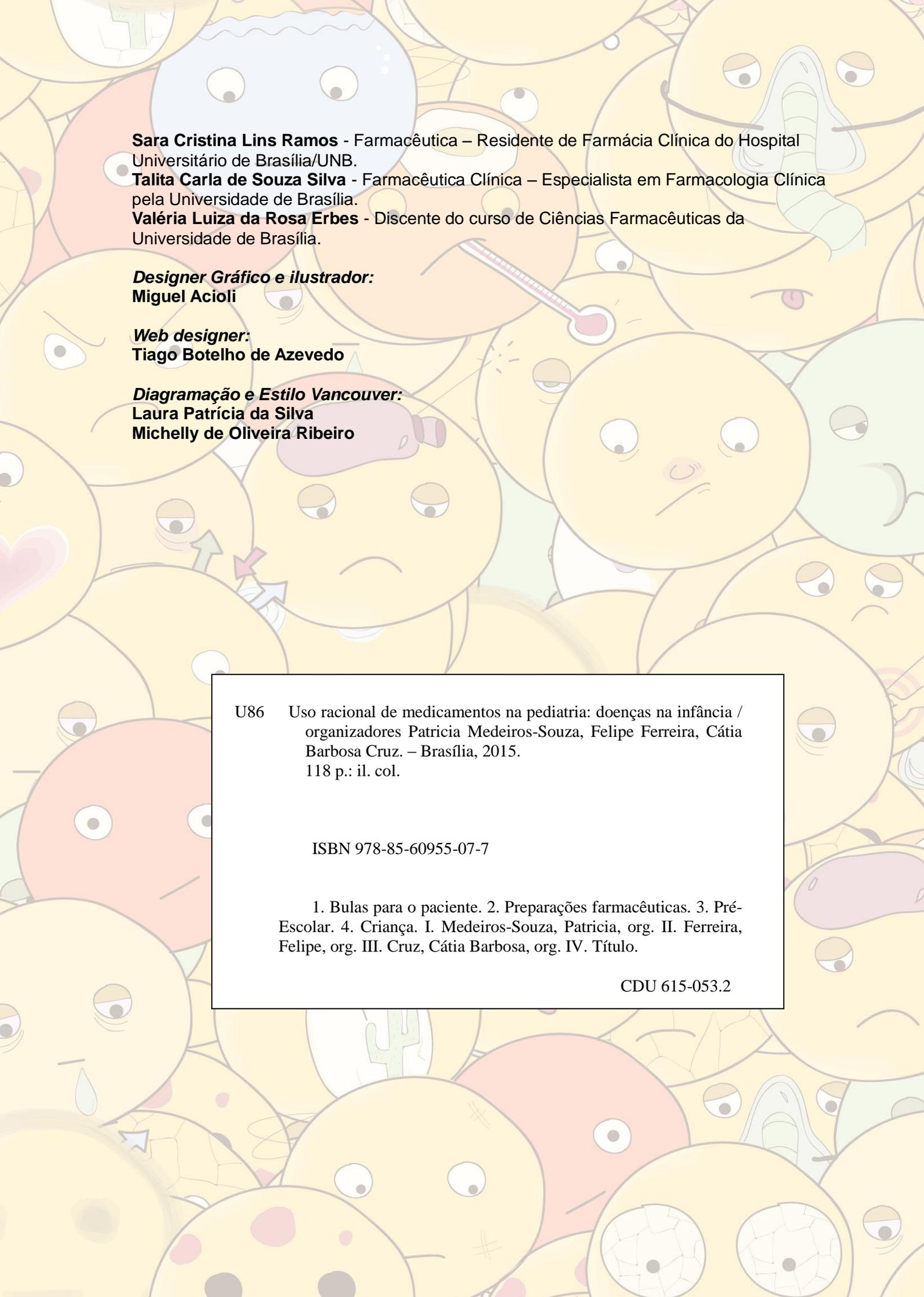
Patrícia da Paixão - Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Patricia Medeiros-Souza – Professora adjunta de Farmacologia Clínica do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Paula Cristina da Silva - Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Rainy Carolina Fernandes Farias - Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade de Brasília.

Rayanne Veloso Soares – Farmacêutica – Residente de Farmácia Clínica do Hospital Universitário de Brasília/UNB.



Sara Cristina Lins Ramos - Farmacêutica – Residente de Farmácia Clínica do Hospital
Universitário de Brasília/UNB.

Talita Carla de Souza Silva - Farmacêutica Clínica – Especialista em Farmacologia Clínica
pela Universidade de Brasília.

Valéria Luiza da Rosa Erbes - Discente do curso de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de Brasília.

Designer Gráfico e ilustrador:
Miguel Acioli

Web designer:
Tiago Botelho de Azevedo

Diagramação e Estilo Vancouver:
Laura Patrícia da Silva
Michelly de Oliveira Ribeiro

U86 Uso racional de medicamentos na pediatria: doenças na infância /
organizadores Patricia Medeiros-Souza, Felipe Ferreira, Cátia
Barbosa Cruz. – Brasília, 2015.
118 p.: il. col.

ISBN 978-85-60955-07-7

1. Bulas para o paciente. 2. Preparações farmacêuticas. 3. Pré-
Escolar. 4. Criança. I. Medeiros-Souza, Patricia, org. II. Ferreira,
Felipe, org. III. Cruz, Cátia Barbosa, org. IV. Título.

CDU 615-053.2

Sumário

Apresentação	10
Introdução	12
Semáforo	10
Deficiência do Hormônio de Crescimento	15
Somatropina	18
Enurese Noturna	22
Vasopressina.....	25
Acetato De Desmopressina	28
Cloridrato De Oxibutinina	33
Hiperplasia Adrenal Congênita	38
Acetato De Fludrocortisona.....	41
Dexametasona	47
Fosfato Sódico De Prednisolona	55
Prednisona	63
Hipertireoidismo	69
Metimazol	72
Propiltiouracila.....	75
Hipotireoidismo	78
Levotiroxina Sódica	81
Obesidade	84
Orlistate	90
Cloridrato De Sibutramina.....	93
Puberdade Precoce Central	96
Gosserrelina	99
Leuprorrelina	102
Triptorrelina	105
Déficit de Atenção e Hiperatividade (Tdah)	108
Metilfenidato	116

DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

Keila Junia Prado
Patrícia Da Paixão
Paula Cristina Da Silva
Rainy Carolina Fernandes Farias
Talita Carla De Souza Silva
Patrícia Medeiros-Souza
Marilúcia Rocha de Almeida Picanço

O Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neurológicos do comportamento mais comum da infância que afeta 8 a 12% das crianças no mundo, sendo o motivo mais frequente de consulta nos serviços de saúde mental envolvendo esses pacientes¹. O TDAH é caracterizado por sintomas em três categorias: desatenção, hiperatividade e impulsividade de manifestação isolada ou combinada².

Fatores de risco

Fatores de risco para a saúde mental de crianças e adolescentes podem ser listados desde o período da concepção até pós-concepção. O ambiente vai influenciar na saúde mental da criança; gravidez indesejada, intervalos de nascimento inadequados e consanguinidade dos pais. Outros fatores de risco podem influenciar, como genética, problemas na saúde física estado nutricional da criança bem como física e mental dos cuidadores, perda de cuidadores ou orfandade, crianças criadas em orfanatos, deficiências no ambiente psicossocial e educacional, exposição a substâncias e toxinas, violência, conflitos armados e guerras, deslocamento forçado, status de imigrante, desastres naturais, disparidade entre os sexos, punição física grave e abuso ou negligência³.

Diagnóstico

O distúrbio comportamental de causa genética e ambiental é diagnosticado ainda na infância, entre 7 e 14 anos, com prevalência de 3% a 5% na idade escolar e pode persistir na vida adulta em cerca de 60 a 70% dos casos^{2,4}. Os sintomas possuem um padrão persistente e

são frequentes entre crianças da mesma idade e nível de desenvolvimento, e, portanto, a identificação do transtorno deve ser criteriosa⁵.

O diagnóstico do TDAH é predominantemente clínico apoiado em critérios de sistemas classificatórios como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV-R) e Classificação Internacional de Doenças (CID-10), com auxílio do uso de escalas, de exames neurológicos e psicológicos^{2,3}. No entanto o diagnóstico deve ser feito levando em consideração a história de vida da criança, a duração dos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade; frequência e intensidade dos sintomas; persistência dos sintomas em vários ambientes e ao longo do tempo; impacto negativo na vida da criança⁶.

A participação dos pais, educadores e equipe multidisciplinar na identificação dos sintomas é determinante, já que esses pacientes geralmente apresentam co-morbidades como transtornos de ansiedade, depressão, bipolaridade, déficit cognitivo e retardo mental, cujo conhecimento é determinante no estabelecimento do tratamento correto e consciente^{2,8,9}.

A epidemiologia da doença é considerada equivalente em muitos continentes e as divergências são atribuídas às diferenças metodológicas nos estudos realizados^{2,6}. Entender a doença é fundamental na elucidação do diagnóstico e tratamento do TDAH de forma que, estudos moleculares dos genes que codificam os sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, e possivelmente, serotoninérgicos são alvos de pesquisas, pois acredita-se que a fisiopatologia da doença esteja relacionada à esses mediadores químicos^{2,6,7}.

Tratamento

Existem duas modalidades principais de tratamento para TDAH: farmacológicos (com medicamentos estimulantes) e comportamentais (com uma variedade de intervenções psicossociais).

Na Europa, onde a prescrição de estimulantes foi restringida pela fiscalização e pela legislação, as diretrizes clínicas recomendam um julgamento rigoroso inicial de múltiplas intervenções psicossociais, como a modificação de comportamento, terapia cognitiva, terapia familiar e de consulta ao professor.

Na América do Norte, onde a prescrição de estimulantes foi aceita por décadas e algumas restrições foram relaxadas, as diretrizes clínicas recomendam um julgamento rigoroso farmacológico inicial¹⁰.

Intervenções farmacológicas

A abordagem terapêutica envolve intervenções farmacológicas e psicoterápicas nem sempre associadas, e embora, haja evidências que o acompanhamento psicológico favoreça o convívio social e o desenvolvimento da criança o uso de medicamentos ainda é considerado com primeira escolha^{4,6}. As classes terapêuticas utilizadas no tratamento do déficit de atenção incluem os psicoestimulantes e antidepressivos.

Metilfenidato é um derivado anfetamínico mais frequentemente prescrito com remissão dos sintomas de 60 a 90% das crianças diagnosticadas⁹. Seu mecanismo de ação consiste no estímulo de receptores alfa e beta adrenérgicos diretamente, ou a liberação de dopamina e noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, indiretamente^{11,12}. A dose terapêutica normalmente é 20 a 60 mg por dia, no entanto, em fórmulas de liberação prolongada essa dose deve ser reduzida. A meia vida curta (3-4 horas) permite a posologia em até três doses ao dia (8 em 8 horas)⁶. As reações adversas mais relatadas são cefaleia e dor abdominal (que pode ser reduzida com a administração com alimento), insônia, tontura e anorexia (dose dependente)¹².

Lis-dexanfetamina (LDX) consiste em um pró-fármaco estimulante aprovado no tratamento do TDAH em crianças a partir de seis anos de idade^{11,13,14}. A dose terapêutica pode variar de 20 a 70 mg dependendo do país considerado¹⁴. O efeito persiste por até 12 horas diminuindo assim a frequência posológica, mas o manejo dos efeitos adversos diminui. A LDX é indicada no tratamento do TDAH associado à comorbidades, no entanto as reações adversas são equivalentes ao do metilfenidato¹⁵.

Atomoxetina é um fármaco não estimulante, inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina e com baixa afinidade aos outros receptores. O início de ação e tempo de duração dos efeitos farmacológicos é equivalente ao do metilfenidato e a dose média de tratamento de 1,4 mg/kg/dia administrada um ou duas vezes ao dia tem demonstrado bons resultados e boa tolerabilidade^{6,16,19}.

Imipramina é um antidepressivo tricíclico inibidor não seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina indicado no tratamento do TDAH quando a resposta aos estimulantes não é adequada ou quando há um comorbidade associada como a enurese e transtornos de tiques com dose de tratamento entre 2 a 5 mg/kg/dia recomenda-se o acompanhamento do paciente já que é comum a subdosagem⁶.

Clonidina agonista alfa-2 adrenérgico esse medicamento também é utilizado na presença de comorbidades podendo ser associada a

estimulantes com a finalidade de minimizar as alterações no sono e rebote sintomatológico produzidas por estes fármacos. A dose média de tratamento é entre 0,03 e 0,05 mg/kg/dia, não devendo ser administrada em caso de histórico de distúrbios cardíacos. O uso seguro é relatado entre crianças e adolescentes na faixa de 6 a 16 anos⁶.

Metilfenidato e atomoxetina são medicamentos de primeira escolha para o tratamento do TDAH sem outras doenças associadas. No Brasil, o metilfenidato é o medicamento de primeira escolha considerando-se também seu preço, atomoxetina é o medicamento de segunda escolha^{17,18}.

Todos os medicamentos estão disponíveis no Brasil, sendo comercializados pelos seguintes nomes: Metilfenidato (Ritalina©), Atomoxetina (Strattera©), Lis-dexanfetamina (Venvanse©), Imipramina (Tofranil©) e Clonidina (Atensina©).

Dados epidemiológicos no Brasil

A estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato no Brasil de 2009 para 2011 variou de 27,4% para UFD (unidade fiscal dispensadora)/ 1.000 habitantes de 6 a 59 anos a 74,8% para DDD (dose diária definida)/ 1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos/ dia. Entre todas as UF (unidades da federação), o Distrito Federal (DF) contabilizou o maior consumo de metilfenidato no triênio, a saber: 59,42 UFD/ 1.000 crianças (2009), 105,72 UFD/ 1.000 crianças (2010) e 114,59 UFD/ 1.000 crianças (2011). Os maiores prescritores de metilfenidato são os médicos do DF.

Todas as capitais brasileiras tiveram uma estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato de 2009 para 2011, à exceção de Rio Branco (-74,56%), Palmas (-63,19%), Maceió (-37,25%) e Vitória (-9,47%), que apresentaram redução¹.

Prescrição de medicamentos em pacientes pediátricos

Infelizmente a prescrição de medicamentos sem estudos de eficácia e efetividade em infantes (até 2 anos) e crianças é uma regra e não uma exceção²⁰. Rotterdam na Noruega mostrou que apenas 34% das 2139 prescrições são para uso pediátrico e que 218 (92%) dos 238 pacientes receberam um ou mais medicamentos inapropriados²⁰.

O conhecimento da farmacocinética e das terapêuticas sistêmicas são parâmetros fundamentais e pré-requisitos absolutos para a utilização segura dos medicamentos em crianças²⁰. Devido à diferença na farmacocinética durante o crescimento da criança a biodisponibilidade dos medicamentos pode ser afetada pelo impacto na

distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos²⁰. Desta forma pode haver a administração de uma dose sem a sua eficácia. Portanto é totalmente inadmissível simplesmente reduzir a dose do medicamento do adulto para criança levando-se em consideração apenas o peso²⁰.

O compartilhamento desta responsabilidade de medicamentos administrados em crianças, principalmente aqueles que agem no sistema nervoso central, é fundamental para a eficácia e segurança da prescrição nesta faixa etária²⁰.

O desenvolvimento do cérebro da criança com TDAH mostra uma assimetria e há uma diminuição em torno de 5 a 10% no córtex pré-frontal e nas estruturas da gânglia²⁰. Estas estruturas do cérebro são responsáveis pela abundância de receptores de dopamina²⁰.

Há diversos genes envolvidos com transmissão e recaptção de dopamina no TDAH²⁰. Estes genes incluem principalmente DRD4, DRD2 E DAT1²⁰. Algumas pesquisas sugerem que há uma associação predominante do gene DRD4²⁰.

O metilfenidato é o medicamento utilizado no tratamento de TDAH²¹. Ele age no córtex central bloqueando a recaptção de norepinefrina e dopamina, desta forma aumenta a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica DA²¹.

Levando-se em consideração as particularidades da farmacocinética da criança e que o metilfenidato age primordialmente na dopamina e na norepinefrina, torna-se importante identificar a formação dos mediadores químicos que agem no sistema nervoso central. A farmacocinética e farmacodinâmica muda durante o crescimento da criança²². A prescrição de fármacos será influenciada pela maturidade e a resposta ao tratamento será diretamente proporcional ao mecanismo de ação destes medicamentos²². Por esta razão, a dose prescrita em crianças requer uma investigação científica e não apenas extrapolar a dose do adulto pelo peso da criança como já foi afirmado por outros autores²². Um mito afirma que medicamentos podem “consertar” distúrbios psiquiátricos. Há um aumento da terapia de fármacos que agem no sistema nervoso central sendo substituídos por tratamentos não farmacológicos²².

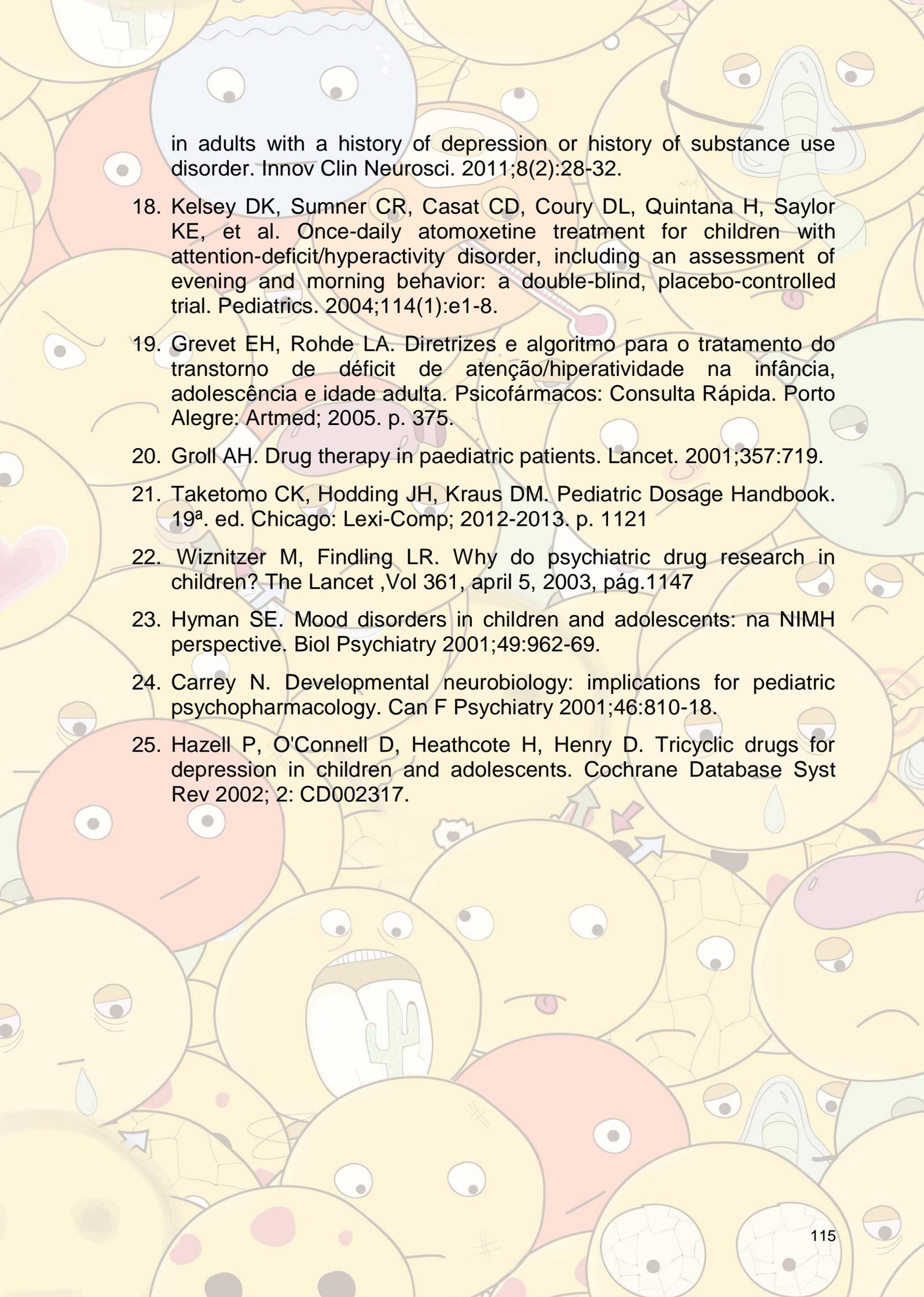
Embora o conteúdo cerebral seja relativamente fixo, a mielinização e a maturação das sinapses continuam até a adolescência²². No período pré-natal os neurotransmissores têm efeito trófico²². No período pós-natal os receptores são idade dependentes de acordo com o local e as mudanças fisiológicas. A maturação da inervação de serotonina está completa em torno de 5 a 6 anos, já a inervação de norepinefrina e dopamina só estará completa na idade adulta^{23,24}.

Os efeitos neuronais da criança são bem mais susceptíveis a mudanças do meio ambiente, fatores psicológicos e estresse bioquímico do que o do adulto, mas pode mostrar maior plasticidade^{22,24}. Os antidepressivos da classe dos antidepressivos tricíclicos têm a sua eficácia diminuída em crianças devido à imaturidade dos neurotransmissores (predominantemente a norepinefrina)²⁵.

Referências

1. Mota D, Gonçalves M. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: e controle sanitário. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC . Ano 2, nº 2 | jul./dez. de 2012. Identificando riscos para o monitoramento
2. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):656-79.
3. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet*. 2011 Oct 22;378(9801):1515-25.
4. Rohde LA, Miguel Filho EC, Benetti L, Gallois C, Kieling C. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância e na adolescência: considerações clínicas e terapêuticas. *Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence: clinical and therapeutic aspects. Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)*. 2004;31(3):124-31.
5. Santos LF, Vasconcelos LA. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças: uma revisão interdisciplinar. *Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: an interdisciplinary review. Psicol Teor Pesqui*. 2010;26(4):717-24.
6. Graeff RL, Vaz CE. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). L'évaluation et du diagnostic du trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité. Evaluación y el diagnóstico del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) Evaluation and Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psicol USP*. 2008;19(3):341-61.
7. Rohde LA, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. Recent advances on attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2,supl):s61-s70.

8. Thakur GA, Grizenko N, Sengupta SM, Schmitz N, Joober R. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and short term behavioral response to methylphenidate in children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010;10:50.
9. Moraes Cd, Silva FbMBN, Andrade ÊRd. Diagnóstico e tratamento de transtorno bipolar e TDAH na infância: desafios na prática clínica Diagnosis and treatment of bipolar disorder and ADHD on childhood: challenges in the clinical practice. *J Bras Psiquiatr*. 2007;56(supl.1):19-24.
10. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*. 1998 Feb 7;351(9100):429-33.
11. Peixoto ALB, Rodrigues MMP. Diagnóstico e tratamento de TDAH em crianças escolares, segundo profissionais da saúde mental. Diagnose and treatment of school-aged children with ADHD by mental health professionals. *Aletheia*. 2008(28):91-103.
12. Sunohara GA, Malone MA, Rovet J, Humphries T, Roberts W, Taylor MJ. Effect of methylphenidate on attention in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): ERP evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):218-28.
13. Methylphenidate. Drug Information: Deficit de Atencao [database on the Internet]. Version 19.3 *UpToDate*. 1992 [cited [cited 2012 Feb 3]. Available from: <http://www.uptodate.com>].
14. Pastura G, Mattos P. Efeitos colaterais do metilfenidato. Side effects of methylphenidate. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo)*. 2004;31(2):100-4.
15. Cowles BJ. Update on the management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: patient considerations and the role of lisdexamfetamine. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:943-8.
16. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):35.
17. Kollins SH, Youcha S, Lasser R, Thase ME. Lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder



in adults with a history of depression or history of substance use disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(2):28-32.

18. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004;114(1):e1-8.
19. Grevet EH, Rohde LA. Diretrizes e algoritmo para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na infância, adolescência e idade adulta. *Psicofármacos: Consulta Rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 375.
20. Groll AH. Drug therapy in paediatric patients. *Lancet*. 2001;357:719.
21. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 19^a. ed. Chicago: Lexi-Comp; 2012-2013. p. 1121
22. Wiznitzer M, Findling LR. Why do psychiatric drug research in children? *The Lancet*, Vol 361, april 5, 2003, pág.1147
23. Hyman SE. Mood disorders in children and adolescents: na NIMH perspective. *Biol Psychiatry* 2001;49:962-69.
24. Carrey N. Developmental neurobiology: implications for pediatric psychopharmacology. *Can F Psychiatry* 2001;46:810-18.
25. Hazell P, O'Connell D, Heathcote H, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002317.