

# ANALIZA PERCEPȚIEI PARENTALE ASUPRA MEDICAȚIEI INHALATORII ȘI POTENȚIALELE EXPLICAȚII ALE EXCESULUI DE UTILIZARE OFF-LABEL A DEXAMETAZONEI LA COPIL ÎN ROMÂNIA

Conf. Dr. Mihai Craiu<sup>1,2</sup>, Asist. Univ. Drd. Valentina Daniela Comanici<sup>1,2</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Iustina Violeta Stan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>INSMC „Alessandrescu – Rusescu“, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

## REZUMAT

**Introducere și scopul studiului.** În ultimii ani, se înregistrează în România o creștere impresionantă a numărului de copii care beneficiază de administrarea medicației pe cale inhalatorie. Acest fenomen a apărut în condițiile modificării comportamentului general de informare, cu deplasarea centrului de greutate către mediul online. Autorii doresc să analizeze comportamentul actual al părinților și medicilor români în ceea ce privește administrarea medicației inhalatorii.

**Materiale și metodă.** Pentru prezentul studiu au fost utilizate două chestionare online distribuite într-un grup național reprezentativ de părinți români (Spitalul Virtual de Copii), care are peste 60.000 de urmăritori.

**Rezultate.** Chestionarele au avut peste 4.000 de respondenți, atât părinți, cât și medici. 94,4% au confirmat utilizarea medicației inhalatorii la copil. Particular este aspectul utilizării dexametazonei din fiola de uz injectabil pentru nebulizare umedă în 67,8% dintre cazuri. Iar 7% precizează că, deși le-a fost recomandată dexametazona în scopul nebulizării, aceștia nu au utilizat-o.

**Concluzii.** După știința autorilor, acesta este primul articol din România care se adresează utilizării off-label a dexametazonei sub forma nebulizată. Aproape toți copiii din România primesc medicație inhalatorie, iar calea nebulizării este percepută de părinți ca un tratament de scurtă durată și care poate utiliza aproape orice fel de soluție fluidă. 75% dintre copiii români care au făcut nebulizări au primit recomandare medicală pentru administrarea off-label a dexametazonei.

**Cuvinte cheie:** dexametazonă, nebulizare, copil, off-label

## INTRODUCERE ȘI SCOPUL STUDIULUI

În ultimii ani se înregistrează o creștere impresionantă a numărului de copii care beneficiază de administrarea medicației pe cale inhalatorie. 94,4% dintre părinții români respondenți la un chestionar online (1) au confirmat utilizarea medicației inhalatorii la copiii lor.

În prezent, accesul la informație în mediul online este din ce în ce mai facil. Mulți părinți ai copiilor din România caută informații în mediul virtual, anterior vizitei medicale. 74% dintre românii din mediu urban au accesat diverse surse online sau social media, când a venit vorba de aspecte legate de sănătate (2). Din păcate, majoritatea celor care au

apelat la informații online au recurs la surse neautorizate sau neverificate, cum ar fi blogurile sau forumurile. Această particularitate de comportament a părinților români, care se adresează unor zone cu o acuratețe suboptimală a informației, ar putea reprezenta una dintre potențialele explicații pentru care a luat o amploare fără precedent administrarea medicației inhalatorii la copil, folosindu-se tehnici inadecvate atât ca indicație, cât și ca posologie.

Autorii doresc să analizeze comportamentul actual al părinților și medicilor români, în condițiile menționate de informare, în ceea ce privește administrarea medicației inhalatorii și să furnizeze potențiale explicații și soluții de management a situației create.

Adresa de corespondență:

Valentina Daniela Comanici, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București  
E-mail: valentina\_comanici@yahoo.com

## MATERIALE ȘI METODĂ

Pentru prezentul studiu au fost utilizate două chestionare online distribuite într-un grup național reprezentativ de părinți români (Spitalul Virtual de Copii), care are peste 60.000 de urmăritori.

Cele două chestionare au fost concepute cu ajutorul metodei Google Forms, cu răspunsuri predefinite și au fost distribuite online pe o durată limitată de studiu, de circa două săptămâni fiecare.

Primul chestionar a fost intitulat „Medicație inhalatorie prin nebulizare la copil” și a fost destinat atât părinților, cât și medicilor. Acesta a conținut un număr de cinci întrebări și a fost postat în luna iulie 2017 în mediul virtual. Cele cinci întrebări utilizate în chestionar au fost:

1. Ați folosit medicație inhalatorie la copilul sau pacientul dumneavoastră?
2. Ați utilizat vreodată steroizi pe cale inhalatorie (Flixotide nebules/Fluticazona propionat, Pulmicort respules/Budesonid)?
3. Ați folosit vreodată dexametazonă din fiola de uz injectabil, pe cale inhalatorie, prin nebulizare?
4. Cât timp ați administrat medicație inhalatorie cu ajutorul nebulizatorului?
5. Ce alte medicamente ați mai utilizat cu ajutorul nebulizatorului?

Al doilea chestionar intitulat „Rolul educației privind tehnica de inhalare la copilul cu boli respiratorii” a fost destinat doar părinților și a conținut un număr de șase întrebări. Acesta a fost postat în luna noiembrie 2017 în mediul virtual. Relevante pentru studiul de față sunt doar primele trei întrebări:

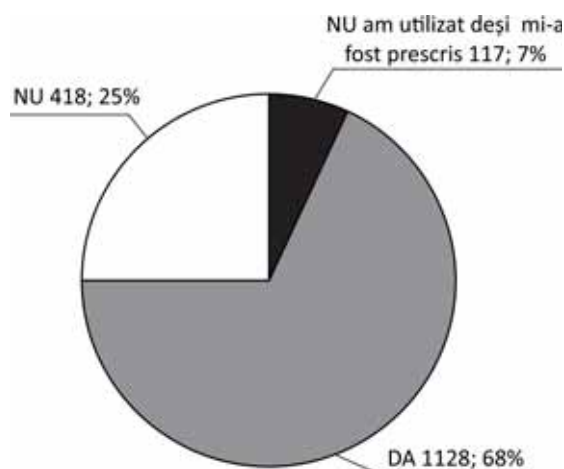
1. Ați folosit vreodată medicație inhalatorie la copilul dumneavoastră?
2. Ce tip de medicație inhalatorie ați folosit cel mai mult la copilul dumneavoastră?
3. Ce tip de medicație ați folosit la copilul dumneavoastră?

## REZULTATE

Primul chestionar a avut în total 1.682 de respondenți, iar cel de-al doilea – 2.366. Dintre cei care au răspuns la chestionarul 1, cei mai mulți au răspuns la întrebarea 1. 98,93% (1.664 respondenți) au răspuns la această întrebare, 94,4% au confirmat utilizarea medicației inhalatorii la copil. Au fost 1.659 respondenți la cea de-a doua întrebare (98,63%). Doar 64,8% au indicat utilizarea corectă a unor corticosteroizi de uz inhalator (CSI) la copil. O pondere alarmantă a părinților (35,2%) care au

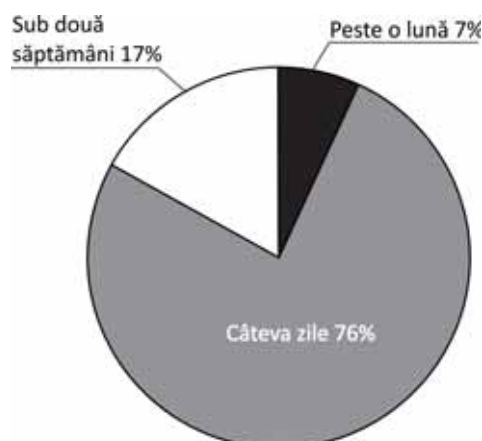
administrat medicație inhalatorie au folosit în mod constant altceva decât CSI în vederea nebulizării.

La întrebarea a treia, au răspuns 1.663 dintre cei chestionați, adică 98,87% din total. Mai mult de două treimi (67,8%) confirmă utilizarea dexametazonei din fiola de uz injectabil pentru nebulizare umedă (vezi figura 1). Alți 117 respondenți (7%) confirmă faptul că, deși le-a fost recomandată dexametazona în scopul nebulizării, aceștia nu au utilizat-o. Doar 418 părinți (25,1%) precizează că nu au utilizat această moleculă în scop de nebulizare.



**FIGURA 1.** Distribuția răspunsurilor la întrebarea 3 „Ați folosit vreodată dexametazona din fiola de uz injectabil pe cale inhalatorie, prin nebulizare?”

La întrebarea a patra, au fost consemnate 1.588 răspunsuri (94,41% din total respondenți – vezi Fig. 2). 1.213 (76,4%) au precizat utilizarea nebulizării pe un timp limitat, sub o săptămână, 271 (17,1%) până în 2 săptămâni și 104 (6,5%) au precizat utilizarea îndelungată a medicației inhalatorii (vezi Fig. 2).



**FIGURA 2.** Distribuția răspunsurilor la întrebarea 4 „Cât timp ați administrat medicație inhalatorie cu ajutorul nebulizatorului?”

La întrebarea a cincea, au răspuns 1.252 persoane (74,43%), cu 110 variante de răspuns, cele mai

multe conținând Salbutamol (Ventolin soluție 0,5% de nebulizat) drept una dintre variantele menționate. Nu face obiectul prezentei cercetări analiza acestui de-al cincilea răspuns, dar el este necesar pentru a înțelege că mulți dintre copiii părinților respondenți au avut recomandări de tratament pentru episoade de boală cu sindrom bronho-obstrucțiv.

La prima întrebare a chestionarului 2, au răspuns toți cei chestionați, 96,5% precizând că au folosit medicație pe cale inhalatorie, iar la cea de-a doua 2.286 (96,62%). 1.738 (76%) au precizat că au folosit doar medicație nebulizată și doar 345 (15,1%) au folosit sprayuri presurizate (pMDI) cu spacer și 181 (7,9%) direct în cavitatea bucală.

## DISCUȚII

Despre modalitățile de administrare a medicației inhalatorii există puține studii privind sursele de informare. Foarte mulți pacienți caută informații în mediul online privind tehnica de inhalare (3). În cazul utilizatorului român din mediul urban, aproape întotdeauna întrebarea este adresată unor interlocutori inadecvați și puțin avizați, 31% apelând la sfaturile unor prieteni în Social Media, 32% folosind blogurile și 74% – forumurile generale (2). Această tranșă a centrului de încredere a pacienților, care sunt mai degrabă predispuși să își găsească singuri o soluție terapeutică, este explicabilă prin schimbarea paradigmei de comunicare medic-pacient din ultimele două decenii (4). Această perspectivă actuală capătă forme extreme la pacienții din România, generând automedicație sau necompliance.

Forța acestui articol constă în eșantionul reprezentativ de respondenți (peste 4.000) dintr-un grup de părinți români reuniți în cadrul „Spitalului Virtual de Copii”. Partea slabă a studiului o reprezintă limitarea explorării la părinții care au acces și care utilizează mijloacele de informare din Social Media. Aceștia reprezintă trei sferturi din populația urbană, când vine vorba despre aspecte legate de sănătate (2).

Una dintre principalele posibile explicații ale administrării inadecvate de dexametazonă fosfat din fiola de uz injectabil, sub formă de nebulizare umedă, ar putea fi dificultatea procurării soluției de Fluticazona nebules. Deși în autorizația de punere pe piață numărul 7843/2006/01-02 pentru dexametazona fosfat soluție injectabilă (5) nu se precizează calea de administrare inhalatorie, aceasta este utilizată astfel de peste 2/3 din copiii din România care au primit nebulizare. Documentul de la ANMDM (Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozi-

tivelor Medicale), în capitolul 3 „Cum se utilizează?”, precizează următoarele: „Medicamentul vă va fi administrat de către un cadru medical. Administrarea se realizează printr-o injecție în mușchi sau venă, eventual prin perfuzie intravenoasă. Medicul va decide care este doza optimă pentru dumneavoastră, depinzând de afecțiunea și de starea dumneavoastră. Doza se poate modifica în funcție de răspunsul apărut. (...) În unele situații, administrarea se poate face chiar în zona afectată (intraarticular sau periarticular, infiltrații în părțile moi)”.

În acest document nu există nici o precizare despre administrarea prin nebulizare și nici nu se indică o doză corespunzătoare acestei căi de administrare.

Pe lângă cei 67,8% dintre părinți care au utilizat deja dexametazonă inhalatorie există, în plus, un procent de 7% cărora li s-a recomandat utilizarea dexametazonei, dar nu au pus indicația în practică.

De unde vine această foarte frecventă administrare off-label? Există potențiale explicații științifice pentru administrarea dexametazonei sub forma nebulizării umede? Dacă vom efectua o căutare în baza de date PubMed, folosind cuvintele de căutare „dexamethasone” și „nebulized”, vom identifica 88 de articole (6). Dacă vor fi eliminate toate articolele ce cuprind doar referire la *dexametazona* administrată oral sau parenteral (injectabil intravenos sau intramuscular) precum și *alte medicamente pe cale nebulizată*, vor rămâne doar 8 articole (7-14), dintre care doar două publicate după anul 2000. De notat că doar în 4 articole este specificat tipul de dexametazonă, care este fosfat sodic.

Un singur articol publicat în 1995 (13) se referă la eficacitatea dexametazonei fosfat sodic în tratamentul exacerbărilor de astm (doza de 1,5 mg/kg), prin comparație cu administrarea de prednison pe cale orală (doza de 2 mg/kg). Acest articol relatează că dexametazona fosfat poate fi utilizată inhalatoriu cu o eficacitate comparabilă cu a prednisonului, în Compartimentul de Urgențe, în abordarea crizelor moderate de astm la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani. Această afirmație singulară trebuie privită cu circumspecție deoarece o metaanaliză Cochrane din 2012 precizează că „nu există suficiente dovezi pentru a recomanda utilizarea corticosteroizilor inhalatori în locul corticoterapiei sistemice, în cazul tratamentului exacerbărilor de astm” (15).

Un alt articol destinat evaluării dexametazonei nebulizate se referă la tratamentul pacienților cu forme moderate de crup, prezentați la camera de gardă (11). Este utilizată tot dexametazona fosfat sodic. Studiul documentează o îmbunătățire a sco-

rului clinic de severitate la pacienții tratați cu dexametazonă versus cei cu placebo, la 4 ore de la inițierea nebulizării, fără a obiectiva și o scădere semnificativă statistic a ratei internărilor în spital. Autorii concluzionează că nebulizarea dexametazonei nu poate fi recomandată ca opțiune viabilă la pacienții cu forme moderate de crup, deoarece nu apare ameliorare clinică susținută, nu scade semnificativ rata de internare și apar suprainfecții bacteriene postnebulizare (la 2 dintre cei 55 pacienți).

În aceeași indicație, crup moderat la copil prezentat în urgență, folosind același tip de dexametazonă (fosfat sodic) în doza nebulizată de 160 μg, se realizează comparația cu dexametazona de uz oral (0,6 mg/kg) (8). Autorii acestui studiu placebo-controlat concluzionează că dexametazona orală a fost net superioară celei inhalatorii în formele moderate de crup, atât pe viteza de rezoluție a simptomelor, cât și în ceea ce privește rata de eșec terapeutic. Doar 11,76% dintre cei tratați cu dexametazonă orală au necesitat reevaluare clinică comparativ cu 29,67% dintre cei tratați cu dexametazonă inhalatorie și, respectiv, 32,95% dintre cei cu placebo.

Un referat general al lui Sitzman și Fiechtner (9) despre utilizarea diverselor clase de glucocorticoizi în tratamentul crupului enumeră, între căile de administrare identificate în literatură, și calea inhalatorie prin nebulizare. Când se face referire la dexametazonă, autorii concluzionează ca aceasta este utilă și poate fi administrată pacienților cu laringotraheită doar pe cale orală sau intramusculară. Nu există nici o referire despre eficiența dexametazonei nebulizate sau despre dozele recomandate în cazul administrării pe această cale.

Un articol este destinat populației geriatrice (14) și vizează administrarea dexametazonei prin nebulizare la astmatici vârstnici cu Parkinson și demență, la care orice altă soluție terapeutică nu oferă rezultate pozitive.

Două dintre aceste 8 articole nu au rezumat disponibil în PubMed (10,12), iar unul se referă la stabilitatea în soluție a diverselor medicamente administrate prin nebulizare la pacientul cu fibroză chistică (FC), fără a detalia despre tipul sau efectele nebulizării cu dexametazonă (7). Acest articol evaluează stabilitatea soluțiilor destinate nebulizării, prin dizolvare în clorura de sodiu 7%, în idea de a reduce timpul zilnic petrecut de un pacient cu FC care primește medicație inhalatorie. Este evaluată stabilitatea turbidimetrică a unor substanțe folosite în trecut pentru terapia inhalatorie a pacienților cu FC: acetilcisteină, atropină, bicarbonat de sodiu, cromoglicat sodic, dexametazonă, glicopirolat, ipratropium, metaproterenol, salbutamol, terbutali-

nă și tobramicină. În prezent, Consensul European de terapie inhalatorie la pacientul cu FC specifică substanțele folosite pe cale inhalatorie și tipurile de amestec posibile, iar dexametazona nu figurează printre acestea (28).

Ediția a 23<sup>a</sup> a farmacopeii americane Taketomo „Pediatric & Neonatal Dosage Handbook“ menționează – între căile de administrare a dexametazonei la copil – doar cele pe cale orală și pe cea injectabilă intramuscular sau intravenos (16).

Totuși, de unde vine acest veritabil exces al utilizării dexametazonei, sub forma unei soluții de nebulizare, în România? Există un produs de uz inhalator care a fost autorizat pentru această indicație? Răspunsul este afirmativ și se referă la un produs care nu mai există de foarte multă vreme pe piață. Se numea Auxilison și conținea dexametazonă 21-izonicotinat.

O căutare PubMed a datelor despre acest produs identifică 13 articole publicate între 1968 și 1981, ultimul fiind opera a doi autori români. Popescu și Basacopol (17) precizează că administrarea de beclometazonă (Becotide) și dexametazonă (Auxilison) au adus o ameliorare a peste 80% dintre pacienții celor două loturi de astmatici incluși în studiu, fără alte precizări.

Există extrem de puține studii pediatrice cu Auxilison. Singurul care are rezumat accesibil este cel al lui Manicotide din 1980 (18) și care documentează un răspuns favorabil la copiii corticodependenți, la care s-a putut reduce sau întrerupe complet administrarea corticoterapiei sistemice. Ar putea fi speculat că mecanismul responsabil de această scădere a dozelor de corticoizi sistemici este unul dependent de biodisponibilitatea crescută, după administrare inhalatorie de Auxilison, cu realizarea unor efecte sistemice ale dexametazonei, deoarece autorii consemnează persistența aspectului clinic cushingoid al pacienților tratați cu acest produs, chiar și la cei cu întrerupere totală a corticoterapiei sistemice. Celelalte articole care fac referire la utilizarea Auxilison la copilul astmatic nu au un rezumat accesibil, fiind publicate în 1979 în limba cehă și în 1972 în limba germană (19,20).

Există doar un singur articol mai recent, din 1991, în care este citat Auxilisonul de uz uman (21). Acesta face referire la administrarea dexametazonei izonicotinat la pacienții cu expunere accidentală la toluen di-izocianat. Alături de Auxilison, se notează efectul favorabil în terapia acestei intoxicații și al beclometazonei și, respectiv, cel nefavorabil al teofilinei.

Profilul de siguranță nefavorabil al dexametazonei 21-izonicotinat prin comparație cu alți produși



similari (de exemplu, cu beclometazona dipropionat în studiul lui Girard din 1975 (22)), precum și eficacitatea comparativă mai redusă au reprezentat motivele pentru care produsul a fost retras de pe piață.

Actualmente, acest produs nu mai este folosit în uz uman, ci doar în cel veterinar, existând articole care documentează efectele mediocre asupra căii aeriene la cal (23) sau pozitive la un model murin de astm (29).

Ce ar putea fi făcut pentru a reduce utilizarea dexametazonei în scopul nebulizării? Întrebarea este una pertinentă în condițiile în care există reglementări riguroase ale Societății Naționale de Pediatrie ce recomandă utilizarea sistemică a corticoidelor în laringită (cu referire specială la dexametazonă în cazurile moderate/severe de laringită (24)) sau în exacerbările de astm (25) sau de wheezing recurent (26). De altfel, tot în aceste protocoale de diagnostic și tratament este semnalată inutilitatea administrării corticoidelor inhalatori în episodul inaugural de bronșiolită acută (30), situație extrem de des întâlnită în studiul de față. De altfel, administrarea corticosteroidelor în general este contraindicată în bronșiolita acută (31). Probabil, se impune o semnalare mai activă a limitelor utilizării off-label a medicației la copil (sau în general în patologia umană) la conferințele de specialitate și în presa medicală.

Dat fiind profilul comportamental al părinților români, care se adresează în proporție covârșitoare mediului online, o sugestie pentru creșterea gradului parental de cunoaștere medicală ar fi construirea unor surse de educație medicală abordabile cu un astfel de demers. Autorii au elaborat un spațiu edu-

cațional denumit „*Spitalul Virtual de Astm*” pe portalul Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu”. Folosirea educației parentale pe calea acestui portal și implicarea acestora într-un proces de telemonitoring au dus la creșterea gradului de compliance cu recomandările terapeutice și, deci, la utilizarea corectă a medicației inhalatorii la copiii cu astm (27).

## CONCLUZII

După știința autorilor, acesta este primul articol din România care se adresează utilizării off-label a dexametazonei sub forma nebulizată.

Tendința de utilizare a medicației inhalatorii în exces (pentru orice afecțiune minoră a căii aeriene), cu substanțe inadecvate (utilizarea corticosteroidelor sistemici în locul celor inhalatorii) și pe durate inadecvate (mai degrabă pasager decât continuu, în scop profilactic) constituie un adevărat fenomen în România, fenomen ce nu poate fi neglijat. Cei mai mulți părinți percep medicația inhalatorie ca pe un înlocuitor al unor metode mai „invazive” de tratament și utilizează frecvent și episodic această medicație. Medicația inhalatorie este văzută mai degrabă ca un instrument utilizat în situații acute, pe o durată scurtă, și nu ca o medicație profilactică.

Mulți medici români consideră oportună prescrierea dexametazonei în scop de nebulizare, 75% dintre copiii care au utilizat vreodată acest instrument terapeutic având o astfel de recomandare scrisă. Acest aspect trebuie adresat atât profesional, în cadrul conferințelor de specialitate, cât și instituțional, prin întărirea rolului protocoalelor Societății Naționale de Pediatrie.