

**CATARINA MONT´ALVERNE DE SEQUEIRA LEMOS DE  
MENEZES**

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM PEDIATRIA**

**Orientadora: Prof. Dra. Liliana Pires Antunes Castanheira de Carreiro Mendes**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Departamento de Ciências da Saúde**

**Lisboa**

**2014**

**CATARINA MONT´ALVERNE DE SEQUEIRA LEMOS DE  
MENEZES**

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM PEDIATRIA**

Dissertação apresentada para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Licenciatura com Mestrado Integrado conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

**Orientadora:** Prof. Dra. Liliana Pires Antunes  
Castanheira de Carreiro Mendes

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Departamento de Ciências da Saúde**

**Lisboa**

**2014**

## **Dedicatória**

“Recebe com simplicidade tudo o que acontece contigo.”

Ao meu eterno amigo, primo e irmão...

Basílio Pedro Ávila Simões

## **Agradecimentos**

Aproveito este espaço para agradecer a diversas pessoas, que de uma forma ou de outra me ajudaram a enfrentar e a ganhar esta batalha, esperando não me esquecer de ninguém.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais pois, sem eles, não seria possível tirar o meu curso. À minha irmã queria pedir “desculpa” por não ter estado presente fisicamente em todos os momentos do seu crescimento.

Queria agradecer também à minha tia Sónia, meu pilar “aqui fora”, que para além de todo o amor, carinho, e apoio, me incutiu o discernimento necessário nos momentos mais difíceis, de modo a persistir sempre e a concluir o meu objetivo.

Aos meus amigos, tanto os de “lá das ilhas” que embarcaram comigo nesta viagem como os “novos” que fiz aqui em Lisboa, não só pelos belos momentos e recordações que me proporcionaram ao longo desta jornada mas, também, por estarem sempre comigo nos bons e maus momentos. Vocês sabem quem são!

Queria agradecer, em particular, à minha amiga de sempre e para sempre, Elizabeth Matos pela paciência e pelos concelhos que me deu na elaboração desta monografia, sem ela o meu texto não seria com certeza o mesmo.

Finalmente, gostaria de dirigir os meus sinceros agradecimentos à minha orientadora Prof. Dra. Lílíana Castanheira pela disponibilidade, simpatia e sobretudo pela sua superior orientação que foi preciosa para a realização e apresentação desta monografia.

Por último, queria referir e relembrar, neste momento tão importante para mim, quatro pessoas que são ou foram muito importantes para a minha vida e formação: o meu avô, Manuel Vasco Mont´ Alverne, felizmente ainda cheio de vida e de saúde; as minhas avós Maria Helena Borba e Genoveva Menezes e a minha tia avó Maria Guilhermina Goulart, infelizmente já falecidas, que foram uma inspiração para mim e que recordo aqui com saudades.

## **Resumo**

A intervenção do farmacêutico clínico na população pediátrica implica uma abordagem terapêutica específica, consoante a idade e o fármaco considerado. A pesquisa da dose e regime posológico; a escolha da forma farmacêutica adequada; as possíveis técnicas de administração, bem como a farmacovigilância implícita, são alguns dos cuidados a ter em conta, de modo a garantir a segurança e eficácia do tratamento.

Tendo em conta todos estes fatores, a União Europeia tem vindo a reconhecer este grupo como vulnerável e distinto da população adulta. Ao longo do tempo tem-se assistido à criação de normas legislativas, que vão ao encontro das necessidades da população pediátrica; e incentivos à indústria, por forma a promover o aumento da produção industrial dos medicamentos.

Assim compreende-se a importância do farmacêutico, como profissional de saúde adequado na avaliação de todos os fatores inerentes à classe pediátrica, tendo um papel vital na terapêutica da mesma.

Este trabalho tem como objetivo abordar de uma forma geral o papel do farmacêutico clínico na terapêutica pediátrica. Neste âmbito, são tidos em conta os critérios de administração de medicamentos em crianças, nomeadamente a imaturidade física e psíquica e, as características anatomofisiológicas e metabólicas, não esquecendo, que do ponto de vista farmacológico, a criança apresenta mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos próprios.

**Palavras-chave:** Farmacêutico clínico; Terapêutica; Pediatria.

## **Abstract**

The clinical pharmacist intervention over the pediatric population, implies a specific approach, considering the age and the specific drug. To ensure the safety and efficacy of treatment, it is necessary the pharmacist study the adequate dose, dosing regime and dosage form know the several management techniques, and do the implied pharmacovigilance.

Considering all these factors, the European Union has been recognising the group as vulnerable and distinct from the adult population. Over time, there has been witnessed the creation of legislative norms, which meet the needs of the pediatric population; and incentives to the industry, to promote an increase in pediatric medicines industrial production.

Therefore, this highlights the importance of the clinical pharmacist, as the appropriate health professional for the evaluation of all factors involving the pediatric population. The pharmacist have a vital role in the pediatric therapeutics.

This work aims to generally address the role of the clinical pharmacist in the pediatric therapeutics. In this context, are addressed the drugs administering criteria for children, such as the physical and mental immaturity, the anatomophysiological and metabolic characteristics. As well the fact of the children present their own pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanism.

**Key words:** Clinical Pharmacist; Therapeutics; Pediatrics.

## **Lista de Abreviaturas**

- ❖ FDA- *Food and Drug Administration*
- ❖ EMEA- Agência Europeia do Medicamento
- ❖ IM- Intramuscular
- ❖ GI- gastrointestinal
- ❖ Vd- Volume de distribuição
- ❖ RCM- Resume das características do medicamento
- ❖ FI- Folheto informativo
- ❖ IR- Insuficiência renal
- ❖ IH- Insuficiência hepática
- ❖ FQ- Fibrose quística
- ❖ SIC- Síndrome do intestino curto

## Índice Geral:

Índice de Tabelas .....	3
Índice de Figuras: .....	4
Introdução.....	5
1.Noções de Fisiologia Pediátrica.....	7
1.1 Classificação da classe Pediátrica .....	7
1.2 Características Farmacocinéticas da classe pediátrica .....	9
1.2.1 Vias de administração .....	9
Fatores físico-químicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos ....	10
Fatores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos .....	10
pH gástrico .....	11
Interação com os alimentos, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e permeabilidade da membrana intestinal.....	11
Atividade enzimática e flora bacteriana.....	12
1.2.2 Distribuição .....	15
Composição de água corporal .....	15
Composição de gordura corporal.....	16
Permeabilidade das membranas .....	16
Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas .....	17
1.2.3 Metabolização.....	17
1.2.4 Eliminação .....	19
1.3 Características Farmacodinâmicas da classe pediátrica .....	21
2. Medicamentos em pediatria- Situação Atual .....	23
3. Utilização de medicamentos “Off Label”.....	23
4. Ensaios Clínicos em pediatria .....	25
5. Regulamentação Europeia sobre medicamentos para uso pediátrico .....	27
6. Cálculo da dose e regime posológico em Pediátrica .....	29
7. Patologias que influenciam a farmacocinética.....	31
8. Problemas associados à terapêutica pediátrica .....	34

8.1 Défice de formas galénicas adequadas para a pediatria.....	34
9. Funções e responsabilidades do farmacêutico clínico na terapêutica pediátrica.....	37
9.1 Seleção dos medicamentos.....	37
9.2 Técnicas e estratégias para a administração de medicamentos.....	38
Riscos associados à manipulação de medicamentos.....	39
9.3 Informação ao doente pediátrico.....	42
9.4 Erros de medicação na terapêutica pediátrica.....	43
Conclusão.....	45
Bibliografia.....	49

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Classificações das populações pediátricas adotadas pela FDA e pela EMEA segundo diferenças fisiológicas do ser humanos no processo de maturação .....	7
Tabela 2- Terminologia usada nos doentes pediátricos, atendendo ao peso, idade e data de nascimento <sup>5</sup> .....	8
Tabela 3- Consequências farmacocinéticas na absorção dos fármacos nas diferentes subpopulações pediátricas <sup>7</sup> .....	9
Tabela 4- Resumo dos fatores físico-químicos que influenciam a absorção oral de medicamentos .....	10
Tabela 5- Resumo dos fatores fisiológicos que influenciam a absorção oral de medicamentos na população pediátrica <sup>5,6,7</sup> .....	10
Tabela 6- Diferenças na percentagem de água corporal nas diferentes fases da vida <sup>1,4</sup> .....	15
Tabela 7- Diferenças na percentagem de gordura corporal nas diferentes fases da vida <sup>4</sup> ...	16
Tabela 8- Exemplos de substâncias ativas usadas em adultos e na classe pediátrica <sup>14,16</sup> ...	29
Tabela 9- Manipulações mais comuns das diferentes formas farmacêutica <sup>10</sup> .....	39
Tabela 10- Excipientes relevantes em pediatria <sup>10</sup> .....	41
Tabela 11 - Causas dos erros da medicação na terapêutica pediátrica <sup>24</sup> .....	43

**Índice de Figuras:**

Fig. 1- Opções farmacêuticas na administração de medicamentos em pediatria<sup>12</sup> ..... 38

## Introdução

A aplicação da Farmácia Clínica em pediatria apresenta particularidades, que são consequência das características diferenciais deste grupo etário relativamente ao resto da população.<sup>1</sup>

Abordar o papel do farmacêutico clínico na terapêutica em pediatria é o principal objetivo da presente dissertação, centrando-se nos cuidados necessários à administração de medicamentos em crianças, tendo em conta certas particularidades desta população, como a imaturidade física e psíquica, e as características anatomofisiológicas e metabólicas, distintas das encontradas no adulto. O conhecimento dessas particularidades surge como ponto de partida ao reconhecimento da importância do papel do farmacêutico clínico como parte integrante do processo terapêutico.<sup>2</sup>

Não nos podemos esquecer que do ponto de vista farmacológico, a criança apresenta mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos próprios, que podem obrigar a modificações substanciais do regime posológico, da forma farmacêutica e/ou da via de administração utilizada, de forma a alcançar o efeito terapêutico desejado.<sup>2</sup> Também a patologia, quando comum aos dois períodos de vida, pediátrico e adulto, tem, muitas vezes, características distintas, nomeadamente no que diz respeito à sua forma de apresentação e ao seu prognóstico. Além disso, são inúmeras as patologias exclusivas da população pediátrica, nas quais o uso de medicamentos e a resposta terapêutica não encontram parâmetros de comparação com o modelo adulto.<sup>3</sup>

Assim, as crianças não podem ser consideradas um adulto em miniatura.<sup>12</sup>

O conhecimento destas particularidades da população pediátrica implica uma abordagem terapêutica específica, consoante a idade e o fármaco considerados. Neste contexto, são vários os pontos passíveis de intervenção por parte do farmacêutico clínico, como parte integrante da equipa de saúde: na pesquisa da dose e regime posológico adequados, na escolha da forma farmacêutica mais indicada para a criança em questão, das possíveis técnicas de administração, e nas considerações relativamente à farmacovigilância e ensaios clínicos. Devido ao seu posicionamento na sociedade o farmacêutico tem mais facilidade em relação a outros profissionais de saúde institucionalizados em informar/educar a população em geral tendo um contributo muito significativo para a melhoria da saúde pública.<sup>2,4</sup>

Apesar das considerações anteriormente feitas, o conhecimento atual dos fenómenos bioquímicos e farmacológicos relacionados com a farmacoterapia pediátrica, é ainda assim,

parcial, por razões de carácter social, económico e ético, carecendo de aprofundamento científico e preenchimento de algumas lacunas.<sup>3</sup>

A dissertação encontra-se estruturada em nove pontos.

No primeiro ponto, serão abordadas questões relativas à fisiologia pediátrica, distinguindo os diferentes grupos dessa população.

O conhecimento dos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos na classe pediátrica, e as consequências que esses processos têm na escolha do fármaco, na dose, regime posológico e na via de administração também serão abordados neste tema.

O segundo, terceiro, quarto e quinto pontos estão relacionados. O segundo ponto consiste numa pequena introdução para o que se segue, dando uma ideia de como os medicamentos pediátricos estão enquadrados na realidade atual. O terceiro ponto abrange conceitos relativos à utilização de medicamentos “não apropriados para crianças” e “não padronizados”, discutindo os riscos/benefícios da utilização desses medicamentos em crianças. O quarto ponto mostra a necessidade da realização de estudos e ensaios clínicos apesar de estes passarem por diversas dificuldades. No quinto ponto apresento a evolução da regulamentação Europeia sobre os medicamentos para uso pediátrico.

O sexto ponto é relativo aos cálculos necessários para adquirir o regime posológico indicado à criança em questão e alguns exemplos de substâncias ativas e das doses usadas, tanto em adultos como na classe pediátrica.

O sétimo ponto aborda as patologias mais comuns que influenciam a farmacocinética dos fármacos e o modo como estas afetam a dose e o regime terapêutico adequados.

No oitavo ponto destacam-se os problemas associados à terapêutica pediátrica, como é o caso do défice das formas galénicas adequadas para pediatria e as implicações associadas.

Por último, no nono ponto, serão abordadas as funções e responsabilidades do farmacêutico clínico na terapêutica pediátrica.

## 1. Noções de Fisiologia Pediátrica

No que respeita à posologia farmacológica, a determinação das doses dos fármacos a administrar em pediatria, passa, não só pela consideração do peso e/ou superfície corporal do doente, mas, também, pelo grupo etário a que pertence.<sup>6</sup>

Cada faixa etária apresenta características distintas em função do grau de maturidade dos diferentes processos fisiológicos, afetando, conseqüentemente, os processos e mecanismos farmacodinâmicos (acesso e sensibilidade diferente dos recetores) e farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) dos medicamentos administrados. Assim sendo, é necessário serem efetuadas adaptações terapêuticas em função da idade, do peso, da superfície corporal e do estado nutritivo da criança. Também pode ser necessário realizar adaptações em situações específicas e pontuais, como em casos de inacessibilidade de certas vias de administração, nomeadamente a oral, de forma a alcançar a eficácia terapêutica, minimizando, assim, os efeitos secundários indesejados e a toxicidade.<sup>5,6</sup>

### 1.1 Classificação da classe Pediátrica

Com base na idade, é possível distinguir diferentes grupos na população pediátrica. Embora cada grupo não seja homogêneo, os seus elementos possuem características similares, no que diz respeito ao crescimento e ao desenvolvimento. Na Tabela 1 apresentam-se as classificações da população pediátrica, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA).<sup>12</sup>

**Tabela 1-** Classificações das populações pediátricas adotadas pela FDA e pela EMA segundo diferenças fisiológicas do ser humanos no processo de maturação

FDA		EMA	
<b>Intrauterino</b>	Da concepção até ao nascimento	-----	-----
<b>Recém-nascido</b>	Do nascimento até 1 mês	<b>Recém-nascido</b>	<u>Prematuro</u> : Menos de 37 semanas de gestação <u>Termo</u> : 0 a 28 dias
<b>Lactente</b>	1 mês a 2 anos	<b>Lactente e criança pequena</b>	1 mês a 2 anos
<b>Criança</b>	2 anos ao início da	<b>Criança</b>	2 anos a 11 anos

	puberdade		<u>Pré- escolar:</u> 2-5 anos <u>Escolar:</u> 6-11 anos
<b>Adolescente</b>	Da puberdade até ao início da fase adulta	<b>Adolescente</b>	12 anos a 16 ou 18 anos (depende da idade legal dos países)

Na Tabela 2 é apresentada outra classificação da população pediátrica, atendendo ao peso, idade e data de nascimento.<sup>5</sup>

**Tabela 2-** Terminologia usada nos doentes pediátricos, atendendo ao peso, idade e data de nascimento<sup>5</sup>

Classificação	Expressão	Significado
<b>Por peso</b>	Baixo	Menor que 2,5 kg
	Muito baixo	Menor que 1,5 kg
	Extremamente baixo	Menor que 1 kg
<b>Por idade</b>	Idade gestacional	Número de semanas desde a última menstruação da mãe até ao nascimento
	Idade postural	Idade cronológica desde o nascimento
<b>Por data de nascimento</b>	Prematuro	Nascido com menos de 38 semanas de idade gestacional
	A termo	Nascido às 38-42 semanas de idade gestacional
	Pós-termo	Nascido depois de 43 semanas de idade gestacional

Resumidamente, o crescimento e o desenvolvimento são particularmente rápidos nos dois primeiros anos de vida.

- Peso corporal -> duplica aos primeiros 6 meses e triplica aos 12 meses de idade;
- Comprimento corporal -> aumenta em 50% no primeiro ano de vida;
- Superfície corporal -> duplica ao final do primeiro ano.<sup>3</sup>

Ao final dos primeiros 18 a 24 meses, a criança já caminha e fala, começando a desenvolver capacidades de socialização. Outro período de grandes transformações é a puberdade, quando o crescimento e a maturação sexual acontecem e a criança assume uma configuração corporal mais próxima do adulto.<sup>3</sup>

## 1.2 Características Farmacocinéticas da classe pediátrica

A farmacocinética é a área da farmacologia que se ocupa do estudo e conhecimento dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos e dos seus metabolitos. O seu conhecimento é fundamental para estabelecer o regime posológico dos medicamentos a utilizar e, também, para compreender as implicações das mudanças fisiológicas que ocorrem nas crianças e a sua repercussão na terapêutica.<sup>5,6</sup>

### 1.2.1 Vias de administração

A via mais frequentemente utilizada para a administração de fármacos é a via extravascular. Contudo, diferentes graus de maturação das superfícies de absorção influenciam a taxa e a extensão da biodisponibilidade do fármaco administrado, nomeadamente no trato gastrointestinal, na pele e no pulmão.<sup>6</sup>

**Tabela 3-** Consequências farmacocinéticas na absorção dos fármacos nas diferentes subpopulações pediátricas<sup>7</sup>

Consequências possíveis da farmacocinética	Recém-nascidos	Lactentes	Crianças
<b>Absorção oral</b>	Errática-reduzida	Aumento da taxa	Semelhante ao padrão do adulto
<b>Absorção I.M</b>	Variável	Aumentada	Igual ao adulto
<b>Absorção percutânea</b>	Aumentada	Aumentada	Semelhante ao padrão do adulto
<b>Absorção retal</b>	Muito eficiente	Eficiente	Semelhante ao padrão do adulto

#### A. Via Oral

A via de administração de medicamentos usualmente utilizada em crianças é a via oral, por ser uma via não invasiva, cómoda, indolor e fácil, sempre e desde que não hajam impedimentos, nomeadamente intolerância por vômitos, dificuldades na deglutição ou recusa por parte da criança. Por esta via, o fármaco utilizado é absorvido no trato gastrointestinal, quase sempre por difusão passiva.<sup>6</sup>

Na população pediátrica, são inúmeras as variáveis que influenciam a velocidade de absorção dos fármacos administrados por esta via: as características fisiológicas da criança (pH gástrico, esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, superfície de absorção, função

biliar, flora intestinal, presença ou ausência de alimentos etc.), e características inerentes ao medicamento (propriedades físico-químicas, substância ativa, formulação galênica etc.)<sup>1,5,6</sup>

### Fatores físico-químicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos

**Tabela 4-** Resumo dos fatores físico-químicos que influenciam a absorção oral de medicamentos

Fatores Físico-químicos	Características
pH e pKa	Coeficiente de partição óleo/água
Peso molecular	Estrutura e tamanho da molécula
Grau de ionização da molécula	Permeabilidade do sistema de membranas

### Fatores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos

**Tabela 5-** Resumo dos fatores fisiológicos que influenciam a absorção oral de medicamentos na população pediátrica<sup>5,6,7</sup>

Fatores Fisiológicos	Recém-nascido	Lactente	Criança
Secreção gástrica (ácido)	Reduzida	Reduzida	Normal
Tempo de esvaziamento gástrico	Diminuído	Aumentado	Aumentado
Motilidade intestinal	Reduzida	Normal	Normal
Área de superfície intestinal	Diminuída	Diminuída	Normal
Permeabilidade da membrana intestinal	Aumentada	Aumentada	Semelhante ao padrão do adulto
Função pancreática e biliar	Diminuída	Normal	Normal
Flora bacteriana	Reduzida	Semelhante ao padrão do adulto	Normal
Efeito da primeira passagem	Reduzido	Normal	Normal
Fluxo sanguíneo muscular	Reduzido	Aumentado	Normal

### **pH gástrico**

Durante o período neonatal, o pH gástrico é relativamente elevado: oscila entre 6-8 no nascimento e diminui para 2-3 nas primeiras 24 horas de vida. Esta diminuição não ocorre no prematuro, devido à imaturidade dos mecanismos de secreção. Ao fim das primeiras 24 horas de vida, o pH volta a aumentar para 6-7, devido à imaturidade das células parietais gástricas, deixando de haver produção gástrica durante 10-15 dias. Este período de alcalinização gástrica mantém-se até aos 2-3 anos de idade, atingindo, de seguida, os valores de pH gástrico do adulto (pH 2-3).<sup>1,7</sup>

Uma das consequências desta situação evolutiva é a necessidade de ajuste posológico consoante o tipo de fármaco usado. Por exemplo, com o uso de fármacos que sejam ácidos fracos, como é o caso do fenobarbital, são requeridas doses orais mais elevadas em crianças pequenas, para que sejam alcançados os níveis plasmáticos terapêuticos. Por outro lado, os fármacos básicos têm uma maior biodisponibilidade, necessitando de uma diminuição da dose administrada, como é o caso de algumas penicilinas orais.<sup>6,7</sup>

### **Interação com os alimentos, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e permeabilidade da membrana intestinal**

Tanto os prematuros como os recém-nascidos, são frequentemente alimentados e é praticamente impossível evitar a interação entre o fármaco e os alimentos.<sup>10</sup>

Considerando a população pediátrica, o processo de absorção de fármacos é influenciado, essencialmente, pela idade do doente e pela forma galénica administrada.

Durante o período neonatal, o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são processos fisiológicos irregulares e lentos, influenciando, conseqüentemente, o processo de absorção dos fármacos. Em geral, considera-se que a velocidade de absorção é mais lenta nos recém-nascidos e lactentes do que nas crianças maiores, sendo, portanto, os níveis plasmáticos terapêuticos atingidos mais tarde nos primeiros.

Tanto nos recém-nascidos como nos lactentes, o tempo de esvaziamento gástrico pode oscilar entre 6 a 8 horas, em função da idade e do tipo de alimentação. Os valores do tempo de esvaziamento gástricos do adulto são alcançados a partir dos 6-8 meses de idade.<sup>1</sup>

Em relação ao trânsito intestinal, os recém-nascidos têm uma motilidade e um peristaltismo intestinal diminuídos e, portanto, o seu trânsito intestinal estará reduzido. Em crianças maiores, o trânsito intestinal é incrementado pelo aumento da motilidade intestinal.<sup>10</sup>

Outra variável com elevada importância, a ter em conta no que respeita à absorção de fármacos, é a permeabilidade da membrana intestinal, dependendo esta do seu grau de maturação. Durante a primeira infância, a imaturidade e grande permeabilidade da mesma, permite a absorção de fármacos que não são normalmente absorvidos por esta via, como é o caso dos aminoglicosídeos.<sup>1,5,6</sup>

Por outro lado, o esvaziamento de soluções é mais rápida que o de emulsão ou sólidos, pelo que a forma galénica ideal de administração oral na idade pediátrica são as soluções aquosas (soluções> suspensões), em detrimento das formas sólidas (cápsulas> comprimidos> comprimidos de libertação prolongada).<sup>5,6</sup>

### **Atividade enzimática e flora bacteriana**

Neste âmbito, há que ter em conta o grau de maturidade do sistema pancreático e hepato-biliar. Nos recém-nascidos e lactentes, dada a imaturidade fisiológica do sistema enzimático pancreático e hepato-biliar que resulta num “défice enzimático” fisiológico, há uma diminuição da solubilidade, e conseqüentemente, da absorção, dos fármacos lipossolúveis.<sup>5,6</sup> Os ácidos biliares são necessários à absorção deste tipo de fármacos, intervindo nos processos de conjugação e transporte a nível intestinal. Apesar de o fluxo sanguíneo intestinal estar aumentado em idades precoces, comparativamente aos adultos, a absorção deste tipo de fármaco está diminuída, como consequência da imaturidade da função biliar, fazendo com que a concentração intestinal do fármaco permaneça baixa.<sup>10</sup>

A velocidade de colonização intestinal pela flora bacteriana é variável e progressiva, dependente, não só da idade e, conseqüentemente, do grau de maturação biológica, como do tipo de alimentação inicial do recém-nascido, feita através do leite materno ou do leite artificial.<sup>1</sup>

No recém-nascido, o intestino é estéril, sendo a colonização intestinal progressiva. Os recém-nascidos alimentados através do leite materno terão uma velocidade de colonização intestinal superior.

A flora intestinal bacteriana é um fator importante a ter em conta no que respeita à biodisponibilidade dos fármacos administrados, na medida em que algumas das bactérias colonizadoras são produtoras de fatores metabolicamente ativos e que podem influenciar o processo de absorção. Um desses fatores é a vitamina K. Dada a escassez das reservas de vitamina K no recém-nascido, é administrada, por rotina, 1 mg de vitamina K por via intramuscular como profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido.<sup>10</sup>

### **B. Via Intramuscular**

Na absorção intramuscular, a absorção é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo e à área de superfície do músculo.<sup>1</sup>

Na população pediátrica, verifica-se uma redução do fluxo sanguíneo e da massa muscular e uma ineficácia das contrações musculares, relativamente à população adulta. A menor massa muscular limita o volume de líquido de fármaco a administrar. As contrações musculares ineficazes, responsáveis pela dispersão do fármaco, podem reduzir a velocidade e a quantidade de fármaco absorvido. Estes são fatores fisiológicos importantes quando é considerada a via intramuscular de administração. Por outro lado, em recém-nascidos e lactentes, verifica-se uma maior densidade relativa de capilares sanguíneos no tecido muscular, relativamente às crianças mais velhas e adolescentes, podendo este ser um fator de compensação no que respeita à biodisponibilidade dos fármacos administrados.<sup>6,10</sup>

Contudo, esta via de administração deve ser evitada na população pediátrica, porque além de ser dolorosa, apresenta uma absorção imprevisível.<sup>2</sup>

### **C. Via cutânea**

A absorção de medicamentos através da pele também varia muito com a idade, uma vez que a absorção percutânea de um composto é diretamente proporcional ao grau de hidratação e à superfície de contacto e inversamente proporcional à espessura do estrato córneo.<sup>3,6</sup>

Nas idades pediátricas, há, assim, comparativamente à idade adulta, uma maior taxa absorção percutânea, dadas as características diferenciais da pele: epiderme com maior grau de hidratação, estrato córneo de menor espessura, maior superfície de contacto e maior extensão da perfusão cutânea. A relação da superfície corporal total do recém-nascido em relação ao peso é três vezes maior do que no adulto, e, por isso, a biodisponibilidade de um fármaco, para a mesma quantidade de dose percutânea aplicada, é três vezes maior no lactente do que num adulto. Por essa razão, a administração percutânea de certos fármacos como corticóides, anti-histamínicos e anti-sépticos, podem ter efeitos tóxicos na população pediátrica, uma vez que a exposição sistémica destes fármacos aplicados topicamente excede rapidamente o valor terapêutico desejado.<sup>6</sup>

### **D. Via retal**

Na população pediátrica, a via retal de administração de fármacos deve ser considerada como uma via alternativa importante quando a via mais frequentemente utilizada, a oral, está inacessível, como no caso de náuseas e vômitos persistentes, dificuldades de

deglutição ou recusa alimentar, por ser, igualmente, uma via fácil, não invasiva, geralmente indolor e sem riscos consideráveis.<sup>2,10</sup>

Sendo a mucosa retal muito vascularizada, apesar da sua pequena área de superfície, permite que os fármacos administrados por esta via tenham um início de ação rápido, fator importante em algumas situações clínicas, como no controlo das convulsões com diazepam, fármaco geralmente administrado por esta via.

No recto, a absorção ocorre nas veias hemorroidárias superior, média e inferior, sendo que uma fração do fármaco administrado não sofre efeito de primeira passagem, entrando de forma inalterada e rápida para a circulação sistémica, o que é explicado pelo fato de as veias hemorroidárias média e inferior terem uma ligação direta a veia cava inferior. A restante fração sofre efeito de primeira passagem com metabolização hepática antes da sua disponibilização sistémica, o que se deve à drenagem da veia mesentérica superior diretamente para a veia porta. Este último aspeto tem grande relevância na administração de fármacos por esta via no caso de imaturidade do sistema enzimático hepato-biliar, como em recém-nascidos ou lactentes, em que o “défice enzimático” fisiológico levará a menor metabolização hepática. Esta menor expressividade da metabolização hepática implica adaptação do regime posológico para prevenção de toxicidade.<sup>6</sup>

Considera-se que a absorção por esta via é irregular e incompleta, devido, em parte, à interação do fármaco com o material fecal, o que impede o contacto direto do princípio ativo com a mucosa retal.<sup>10</sup>

Por último, há que ter em conta que, na idade pediátrica, há, de uma forma geral, maior número de contrações rectais de grande amplitude, relativamente ao adulto, o que poderá implicar redução da eficácia de fármacos administrados por esta via, principalmente com o uso de formas sólidas.<sup>6</sup>

### **E. Via inalatória**

O principal objetivo da administração de fármacos por esta via é obter um efeito local imediato nas vias aéreas, com uma absorção para a circulação sistémica mínima ou mesmo nula. É a via de administração mais frequentemente utilizada no tratamento das patologias do foro respiratório, tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica e rinite alérgica. Além da vantagem de um efeito farmacológico quase exclusivamente local nas vias respiratórias, o que minimiza a ocorrência de efeitos colaterais dadas as baixas concentrações plasmáticas obtidas, é uma via cómoda, fácil de ser utilizada e não invasiva.

Podem, assim, ser administradas doses mínimas eficazes obtendo-se concentrações elevadas no local de ação.<sup>5,6</sup>

No que respeita à sua utilização em idades pediátricas, há que ter em conta que o volume inspiratório/expiratório da criança é menor relativamente ao adulto, porém a sua frequência respiratória é mais elevada, sendo a técnica imposta por esta via de administração de difícil execução para crianças pequenas, apesar da possibilidade de utilização de dispositivos e acessórios que auxiliam a sua administração, como expansores ou câmaras de inalação.<sup>5,8</sup>

### 1.2.2 Distribuição

A distribuição dos medicamentos no organismo está dependente de inúmeras variáveis: da quantidade de água e gordura corporal, de variáveis biológicas como a permeabilidade das membranas, de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos como a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, e de fatores hemodinâmicos como o débito cardíaco e fluxo sanguíneo. Logo, é necessário diferenciar estas variáveis na idade pediátrica e adulta, uma vez que estas passam por mudanças expressivas entre a vida fetal e a idade adulta.<sup>2,3,4</sup>

### Composição de água corporal

A tabela 6 apresenta a variação da proporção de água presente no organismo em função da idade, expresso em percentagem do peso.

**Tabela 6-** Diferenças na percentagem de água corporal nas diferentes fases da vida<sup>1,4</sup>

Subpopulação		Água total	Água extravascular	
Recém-nascidos	Prematuros	90-80%	50%	Em função da idade gestacional
	A Termo	80-70%	40%	Existe uma perda acelerada nos primeiros dias de vida pós-natal
Lactentes		70-60%	25%	
Crianças		60-55%	----	
Adultos		55%	20%	

Nos recém-nascidos, a proporção de água total varia entre 90-70% do peso, diminuindo progressivamente até aos 55%, valor do adulto normal. Assim sendo, no recém-nascido, o volume de distribuição (Vd) para fármacos hidrossolúveis, como no caso dos aminoglicosídeos, é maior, e, conseqüentemente, as doses de carga a serem administradas

terão que ser maiores, diminuindo progressivamente com o aumento da idade. A proporção de água corporal é, assim, um fator a ter em consideração quando utilizados fármacos hidrossolúveis. O mesmo não acontece com fármacos lipossolúveis, para os quais outras variáveis terão que ser consideradas, sendo de particular relevo a imaturidade da barreira hemato-encefálica.<sup>1,2</sup>

### Composição de gordura corporal

**Tabela 7-** Diferenças na percentagem de gordura corporal nas diferentes fases da vida<sup>4</sup>

Subpopulação pediátrica		Percentagem de gordura corporal	
Recém-nascidos	Prematuros	<20%	O tecido adiposo deposita-se fundamentalmente no terceiro trimestre de gravidez
	A Termo	20-25%	
Lactentes		25-20%	
Crianças		20-15%	
Adolescentes		15-25%	A partir da puberdade, por influências hormonais, aparecem diferenças sexuais marcantes: as meninas adquirem maior proporção de gordura corporal e os meninos têm maior crescimento de massa muscular.

Em suma, os fármacos e os seus metabolitos distribuem-se pela fase lipídica e pelos fluídos corporais dependendo das suas particularidades físico-químicas, como estrutura química e grau de ionização. É muito importante ter em consideração as características de distribuição de um determinado fármaco, para que possa ser selecionado o correto regime posológico a administrar na criança.<sup>5,6</sup>

### Permeabilidade das membranas

Quanto maior a imaturidade da barreira, mais fácil é a passagem de fármacos lipossolúveis, fator a ter em conta na posologia dos fármacos a administrar. Essa imaturidade é tanto maior quanto menor a idade do doente, sendo, assim, é de particular relevo em recém-nascidos e lactentes, particularmente em recém-nascidos pré-termo, na tentativa de evitar toxicidade.<sup>1,2</sup>

### **Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas**

A intensidade com que um fármaco se liga às proteínas plasmáticas influencia diretamente as suas características de distribuição. Só a fração livre do fármaco pode distribuir-se a partir do compartimento vascular para outros fluidos corporais e tecidos, sendo responsável pela resposta farmacológica, através da interação com recetores celulares.<sup>5</sup>

A ligação do fármaco às proteínas plasmáticas depende de uma série de variáveis como: a quantidade absoluta de proteínas, o número de sítios disponíveis para ocorrer a ligação, a constante de afinidade entre o fármaco e a proteína, e a presença de substâncias endógenas presentes no plasma que podem competir pela ligação à proteína. A ligação às proteínas plasmáticas é, geralmente, um processo reversível, com libertação de fármaco adicional para substituir aquele livre, que é removido por distribuição ou eliminação.<sup>1,3,5,6</sup>

A albumina, a alfa-1-glicoproteína ácida e as lipoproteínas são as proteínas circulantes mais importantes neste contexto, por serem responsáveis pela ligação do fármaco ao plasma. A concentração absoluta destas proteínas é influenciada pela idade, nutrição e pelo estado de saúde. A sua concentração está diminuída nos primeiros meses de vida e têm um padrão de maturação similar, alcançando os valores semelhantes do adulto nos primeiros 12 meses de vida. Assim sendo, a ligação às proteínas encontra-se diminuída em recém-nascidos e em crianças pequenas e tanto o Vd como os níveis de fármaco livre são maiores do que nos adultos, logo, um medicamento que se apresente em nível terapêutico para adultos ou crianças pode atingir concentrações tóxicas em recém-nascidos ou prematuros.<sup>1,3,5,6</sup>

### **1.2.3 Metabolização**

Para a maioria dos fármacos, antes da sua eliminação, ocorre, previamente, uma metabolização, tornando-os componentes mais polares e hidrossolúveis, sendo farmacologicamente mais fracos, facilitando a sua eliminação subsequente do organismo pelas vias renal, biliar ou pulmonar. No entanto, certos pró-fármacos, que são componentes farmacologicamente inativos, são metabolizados em metabolitos ativos, com ação terapêutica.<sup>3,6</sup>

A metabolização dos fármacos realiza-se em vários tecidos e órgãos, contudo, o fígado é o principal órgão metabólico de fármacos e de compostos (xenobióticos). A atividade enzimática hepática fetal corresponde a 2 a 36% da adulta, iniciando-se entre as 9 a 22 semanas de gestação.<sup>3</sup>

A maioria dos sistemas enzimáticos está presente desde o nascimento, embora com atividade reduzida. Assim sendo, o grau de metabolização de um dado fármaco depende da

idade considerada. Além do fator idade, há que ter em conta a grande variabilidade inter-individual encontrada no processo de maturação enzimática. Consequentemente, a proporção de um dado metabolito é diferente entre os diversos escalões etários e mesmo entre crianças com a mesma idade. Além disso, para um mesmo fármaco, podem ser utilizadas vias metabólicas alternativas que geram metabolitos diferentes, havendo possibilidade de acumulação de metabolitos ativos, que podem ter relevo clínico importante em idades mais precoces, porque podem trazer consequências nefastas a esta faixa etária em comparação com crianças maiores e adultos, onde esses metabolitos ativos poderão não ter qualquer efeito.<sup>1,3</sup>

A maioria das enzimas que metabolizam os fármacos estão localizadas no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos. As reações de metabolização são classificadas em reações de fase I, que promovem a oxidação, redução ou a hidrólise do fármaco; e as de fase II que são reações de conjugação, como a glucuronidação, sulfação e a acetilação.<sup>1,3,6</sup>

O Citocromo P450 é uma grande família de proteínas que contêm o grupo “heme” e que catalisam o metabolismo de muitas substâncias lipofílicas. As isoformas do citocromo P450 têm diferentes especificidades de substrato. Estas proteínas apresentam diferentes graus de atividade durante o crescimento e desenvolvimento, desde a vida intra-uterina à idade adulta. Os recém-nascidos apresentam quantidades reduzidas do citocromo P450 nas células hepáticas, que aumentam com a idade gestacional, mas que atingem somente 50% da atividade adulta ao termo. Consequentemente, tanto a indução como a inibição farmacológicas dessas isoenzimas específicas podem exigir uma monitorização terapêutica e eventual ajuste do regime posológico, de forma a serem obtidos níveis terapêuticos e não tóxicos, atendendo ao grau de maturação e actividade enzimáticas de cada caso.<sup>3,6</sup>

A maioria das reações de fase II, também chamadas de sintéticas ou de conjugação, apresentam baixa atividade durante o desenvolvimento fetal. Certas reações estão já presentes no nascimento, enquanto outras apresentam maior tempo de maturação. A idade a que é atingida a maturação química é variável e específica de cada tipo de reação. Por exemplo, as reações de conjugação com sulfúrico e glicina encontram-se bem desenvolvidas no recém-nascido, enquanto as reações de conjugação com glutatona, cisteína e glucurónico podem levar vários anos para maturar. Assim sendo, em diferentes idades, poderão ser utilizadas diferentes reações químicas de metabolização para um mesmo fármaco, dependendo do tipo de reação que apresente maior maturação na idade considerada. Por exemplo, crianças maiores, adolescentes e adultos metabolizam o

paracetamol por glucuronação, enquanto os recém-nascidos metabolizam-no por sulfonação, uma vez que esta via está mais desenvolvida nestes.<sup>1,6</sup>

Em contraste ao reduzido metabolismo observado no nascimento, observa-se um desenvolvimento significativo subsequente (2-6 vezes superior) no metabolismo de certos fármacos. A observação deste fato é pontual e foi demonstrada com a administração de fármacos com margem terapêutica estreita, que geralmente necessitam de monitorização por essa mesma razão. É o caso da teofilina, do fenobarbital, do ácido valpróico e da carbamazepina, que, para a mesma dose administrada, apresentam concentrações plasmáticas crescentes com a idade considerada: mais baixas em crianças pequenas do que em crianças maiores e ainda mais baixas em adultos. É importante a sua consideração aquando da administração deste tipo de fármacos, levando o seu conhecimento ao ajuste do regime posológico com a idade considerada, dado que quanto menor a idade, tendencialmente e de uma forma geral, maior será a dose necessária de fármaco a ser administrada para serem obtidos níveis plasmáticos terapêuticos.<sup>1</sup>

#### **1.2.4 Eliminação**

A via de excreção mais importante para a eliminação de fármacos e seus metabolitos é a renal. No recém-nascido, o peso do rim é, relativamente à massa corporal, o dobro do adulto. Este órgão está anatomicamente e funcionalmente imaturo ao nascimento, imaturidade que reflete tanto a capacidade de filtração glomerular como a função tubular.<sup>1</sup>

A maturação da função renal é um processo dinâmico que começa com a organogénia fetal e se desenvolve completamente entre os 6 e 12 meses de idade.<sup>6</sup>

A quantidade de fármaco filtrado pelo glomérulo, por unidade de tempo, depende, não só da função glomerular, mas também do fluxo renal e do grau de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. A quantidade de fármaco filtrado é diretamente proporcional à taxa de fluxo renal e inversamente proporcional ao grau de ligação às proteínas plasmáticas, sendo que a fracção do fármaco livre é a única capaz de passar ao filtrado glomerular.<sup>6</sup>

O nascimento acelera a maturação da filtração glomerular, por aumentar o débito cardíaco, reduzir a resistência vascular renal e redistribuir o fluxo sanguíneo intra-renal, além de ocorrerem mudanças na função intrínseca da membrana basal glomerular.<sup>3</sup>

Os valores normais da taxa de filtração glomerular no recém-nascido são de 2-4 mL/min/1,73m<sup>2</sup> correspondendo a 20-40% da taxa de filtração glomerular da criança maior e

do adulto. Os recém-nascidos pré-termo apresentam valores inferiores aos dos recém-nascidos a termo, sendo a maturação do processo de filtração mais lento, com valores iniciais de cerca de 0,6-0,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>1,10</sup>

A função tubular, ao nascimento, está menos desenvolvida que a função glomerular. Esta imaturidade afeta, principalmente, os processos de reabsorção. Além disso, a maturação tubular renal ocorre mais lentamente e esse balanço desfavorável persiste até ao primeiro ano de vida, quando a maturidade do processo de reabsorção é atingida. Assim sendo, a reabsorção tubular influencia de modo significativo a taxa de eliminação de muitos medicamentos, de tal forma que, entre os 2 e os 24 meses de vida, alguns fármacos, como a digoxina, podem apresentar uma eliminação mais elevada que a partir dos 2 anos.<sup>1,3</sup>

A secreção tubular tem uma velocidade de maturação e desenvolvimento mais rápida, alcançando os valores do adulto aos 7 meses de idade, aproximadamente. As penicilinas, cuja eliminação se vê afetada pelo grau de secreção tubular, eliminam-se muito mais lentamente no recém-nascido.<sup>1</sup>

A urina é naturalmente ácida, já que o rim é o principal meio de eliminação dos ácidos do organismo. O fato de o valor de pH (5-6) nos recém-nascidos ser relativamente mais baixo do que nos adultos (5,5-6), pode influenciar a eliminação de fármacos administrados.<sup>1,9</sup>

Assim, para fármacos que sejam eliminados principalmente por via renal, deve individualizar-se os esquemas de tratamento de modo apropriado, tendo em conta a idade do doente e, conseqüentemente, o seu grau de maturação renal. Todos estes fatores afetam o tempo de semi-vida dos fármacos, podendo apresentar variações significativas relativamente aos valores descritos nos adultos.<sup>6</sup>

### 1.3 Características Farmacodinâmicas da classe pediátrica

A Farmacodinâmica estuda as alterações que o fármaco provoca no organismo. Cada medicamento tem um mecanismo de ação que o relaciona com moléculas específicas (enzimas, recetores), provocando uma mudança numa função ou processo bioquímico do organismo vivo, produzindo, conseqüentemente um efeito farmacológico (manifestação observável como resultado da ação do medicamento).

Embora seja aceite que o desenvolvimento pode alterar a ação e a resposta de um fármaco, existe pouca informação sobre o efeito da ontogenia humana sobre as interações entre a ligação entre fármaco-recetor e a conseqüência dessas interações sobre o crescimento e desenvolvimento da criança.<sup>14</sup>

Para muitos fármacos existe uma relação proporcional entre a concentração plasmática e a resposta farmacológica, contudo, nas crianças, as enzimas e os recetores não estão sempre presentes, nem estão sempre funcionais, uma vez que variam em cada etapa do desenvolvimento, apresentando, portanto, uma resposta farmacológica inesperada.<sup>10</sup>

Um dos exemplos mais marcantes desse efeito é ilustrado pela terapêutica com corticóides no período pós-natal. O uso desses fármacos, nesse período, pode afetar o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido a longo prazo, seja por efeito direto no metabolismo do colagénio ou por efeito indireto, atuando no fator de crescimento *insulina-like* e na sua proteína de ligação. Os corticóides interferem no metabolismo mineral ósseo, produzindo um aumento da atividade osteoclástica e uma redução da atividade osteoblástica, condicionando um desequilíbrio no *turnover* ósseo a favor da “destruição”, o que condicionará “perda” de osso. Este efeito é particularmente relevante em recém-nascidos de muito baixo peso. Assim sendo, o uso prolongado de corticóides sistêmicos tem sido considerado inadequado nos primeiros anos de vida.<sup>10,11</sup>

Também podemos verificar que as aparentes diferenças da farmacodinamia da famotidina nos recém-nascidos está diretamente associada à redução da *clearance* plasmática deste fármaco nesse período, atendendo à menor taxa de filtração glomerular observada sendo conseqüência da imaturidade fisiológica já descrita. No entanto, dados sobre outros fármacos parecem apoiar a existência de verdadeiras diferenças dependentes da idade, quer na interação entre o fármaco e o seu recetor específico (varfarina e ciclosporina), quer na relação entre o nível plasmático e ao efeito farmacológico de um determinado fármaco (sedação associada ao midazolam).<sup>6,14</sup>

Determinantes fármaco-genéticas no que respeita à ação de um determinado fármaco, podem, também, contribuir para as diferenças dependentes da idade na resposta ao tratamento. Este fato tem particular relevo em crianças com doenças específicas como asma e leucemia e é um fator que, além disso, influencia a probabilidade de reações adversas graves a fármacos, como no caso da hepatotoxicidade ao ácido valpróico em lactentes. Também há evidência, que os efeitos pró-cinéticos da eritromicina no período pré-termo estão dependentes da idade e consequente grau de maturação dos recetores da motilina intestinal, o que explica a intolerância frequente em crianças a este fármaco, manifestada geralmente por um quadro de dor abdominal.<sup>6,14</sup>

Por todas as razões anteriormente expostas, é de extrema importância clínica a previsão dos potenciais efeitos que os medicamentos possam ter a curto, médio e a longo prazo, principalmente quando administrados em idades muito precoces, não só sobre o desenvolvimento físico como também sobre o desenvolvimento intelectual. É crescente a taxa de sobrevivência de recém-nascidos pré-termo, os quais, muitas vezes, necessitam de diversas terapêuticas farmacológicas, evidenciando a necessidade de conhecimento das especificidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população pediátrica.<sup>10</sup>

## 2. Medicamentos em pediatria- Situação Atual

Cerca de 80% do total de medicamentos aprovados nos Estados Unidos são categorizados da seguinte maneira: ou não se destinam a serem utilizados em pediatria, ou contêm informação incompleta em relação a este grupo etário.<sup>17</sup>

Na Europa, estima-se que mais de 50% dos medicamentos utilizados em pediatria nunca foram avaliados em crianças, sendo apenas avaliados em adultos, acrescentando o fato de muitas vezes não serem avaliados necessariamente, para a mesma indicação ou patologia em que são utilizados na idade pediátrica. Em Portugal, embora sem dados publicados, considera-se que a situação seja idêntica aos restantes países da Europa, dado que, os processos e procedimentos de autorização de introdução dos medicamentos no mercado são semelhantes, não existindo qualquer especificidade a nível regulamentar, em relação aos medicamentos utilizados em pediatria.<sup>17</sup>

A população pediátrica representa 20% da população europeia, por essa razão em termos económicos é pouco aliciante para indústria farmacêutica investir no desenvolvimento de tratamentos específicos ou em adaptar os medicamentos já existentes no mercado de modo a satisfazer as lacunas da medicação pediátrica. Acresce ainda, o facto dos riscos dos ensaios clínicos pediátricos serem elevados e da população pediátrica na Europa ser maioritariamente saudável.<sup>17</sup>

## 3. Utilização de medicamentos “Off Label”

O conceito de medicamentos “não apropriados para crianças” envolve uma diversidade de conceitos e definições.

O termo “não aprovado” (*“not approved”*) considera medicamentos não autorizados ou contra-indicados em crianças, produzidos ou manipulados em ambiente hospitalar, ou sem dosagem específica para uso em pediatria. Enquanto o termo “não padronizado” (*“off label”*), considera medicamentos prescritos de forma diferente, numa dosagem ou via de administração distinta da descrita RCM e FI.

Sabe-se que existe uma elevada prevalência na utilização de medicamentos “não aprovados” para idades pediátricas, tanto fora do meio hospitalar, consultórios pediátricos, como em unidades de internamento hospitalar e de cuidados intensivos pediátricos.<sup>17</sup>

Existem algumas evidências que o risco de toxicidade medicamentosa para crianças, associada ao uso de medicamentos “*off label*” é maior do que a utilização dos medicamentos “não aprovados”.<sup>17</sup>

Quando um medicamento com grande benefício terapêutico é aprovado para adultos, mas não para crianças, o seu uso “*off label*” em pediatria não pode ser evitado da mesma forma que seria se o medicamento não existisse no mercado, como é o caso do Sildenafil (Viagra®) usado em cardiologia pediátrica.<sup>13,17</sup>

Os broncodilatadores na asma são outro exemplo, sendo prescritos fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade regulamentadora. A eficácia dos broncodilatadores em crianças de idade inferior aos dois anos é variável, sobretudo abaixo dos 12 meses de idade. Tratando-se de uma patologia frequente, ainda se encontra mal estudada.<sup>13</sup>

A utilização incorreta dos medicamentos em pediatria pode provocar riscos significativos, incluindo falta de eficácia e/ou efeitos adversos inesperados, ou mesmo provocar a morte.

Tendo em conta os dados disponíveis, este problema de saúde pública, relativo aos medicamentos pediátricos, a União Europeia chegou finalmente à conclusão que as crianças constituem um grupo vulnerável, distinto da população adulta. Desta forma, reconheceu que a investigação relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças, deve ser encorajada e enquadrada em termos legislativos.<sup>17</sup>

#### 4. Ensaio Clínicos em pediatria

Idealmente, as doses de uma substância ativa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos. Contudo, por várias razões, a realização desses ensaios está particularmente dificultada em pediatria. Atualmente existem muito poucos medicamentos testados em crianças, mesmo quando estes são frequentemente prescritos e utilizados.<sup>12,13</sup>

Algumas populações, potencialmente recrutáveis para a investigação, são vulneráveis e necessitam de especial proteção. Logo, toda a investigação que englobe indivíduos incapazes de consentir, que não beneficiem diretamente da investigação, ou em que a investigação é efetuada paralelamente à atividade assistencial, deve ser supervisionada. É neste enquadramento que a população pediátrica tem sido descurada no contexto de ensaios clínicos: a necessidade e dever de proteção prejudicaram o seu acesso ao medicamento.<sup>13</sup>

A FDA possui regulamentos que permitem que a eficácia de um fármaco possa ser extrapolada de estudos efetuados em adultos, desde que a patologia e os efeitos do fármaco sejam idênticos. Estes dados devem ser complementados com estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, verificando a segurança e eficácia em pediatria, não podendo ser baseada exclusivamente em amostras de adultos: é fundamental efetuarem-se estudos sobre as doses adequadas aos diferentes grupos etários, de modo a evitar-se doses sub-terapêuticas ou tóxicas.<sup>13</sup>

Subsistem, contudo, dificuldades na realização de ensaios clínicos em crianças. Estes passam por problemas não só de carácter ético como também de carácter científico e regulamentar.

As dificuldades práticas dos ensaios clínicos pediátricos são variadas, desde a dificuldade de recrutamento dos doentes pediátricos, a baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas desta população (doenças órfãs), a aleatorização, o planeamento de ensaios em amostras reduzidas, a utilização de placebo e as características específicas e diferenciais do escalão etário considerado. À medida que a criança cresce, altera-se a sua fisiologia, massa corporal, composição e as funções cognitivas e motoras, pelo que o metabolismo e a toxicidade dos medicamentos podem variar substancialmente em crianças de diferentes idades. No caso particular dos recém-nascidos (termo, pré-termo, peso

adequado à idade gestacional ou de baixo peso), a dificuldade inerente ao peso dos sujeitos de investigação deve ser considerada.

Outras barreiras a transpor para a realização de ensaios clínicos em pediatria são a quantificação de colheitas de sangue necessárias à investigação e a necessidade de fórmulas especialmente concebida para crianças, tendo em conta o sabor, a cor e a textura. Superadas as dificuldades já assinaladas e havendo a possibilidade de um determinado medicamento ser aprovado, a sua utilização vai ser, frequentemente, restrita a um reduzido número de doentes, devido à baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas da população pediátrica (doenças “órfãs”), sendo o número reduzido de doentes pediátricos que utilizam certos medicamentos um fator condicionante de relevo, que torna menos atrativo o investimento das indústrias farmacêuticas nessa área.<sup>12,13,17</sup>

Em termos éticos e de saúde pública, é claramente preferível testar medicamentos em crianças num ambiente seguro e controlado, onde os resultados irão beneficiar as crianças, em vez de permitir “experiências” diárias, com fármacos não avaliados e que ocorrem atualmente em todos os países desenvolvidos.<sup>17</sup>

Contudo, é necessário salientar que a utilização de medicamentos, para além dos termos aprovados de introdução no mercado pelas autoridades regulamentadora nacional (Infarmed) e europeia (EMA) em crianças, não significa má prática, traduzindo antes, a falta de alternativas terapêuticas credíveis, eficazes, seguras e validadas para a população pediátrica, não sendo exequível, nem ético, restringir a prescrição pediátrica a medicamentos aprovados para populações de adultos, dado que muitos beneficiam as crianças doentes.<sup>13</sup>

## 5. Regulamentação Europeia sobre medicamentos para uso pediátrico

Em 2000, o conselho da União Europeia publicou uma “Resolução”, convidando a Comissão a apresentar propostas de medidas de apoio ao desenvolvimento e à investigação clínica, tendo em conta os aspetos éticos dos ensaios clínicos em crianças, para que os novos medicamentos pediátricos e os já comercializados se adaptem às necessidades específicas desta camada populacional.<sup>12</sup>

O Comité Farmacêutico da Comissão Europeia discutiu, em Novembro de 2001, a problemática dos medicamentos pediátricos, levando à génese do documento de consulta “*Better Medicines for children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*”, publicado pela Comissão Europeia em Fevereiro de 2002. Este documento foi o primeiro passo da comissão Europeia para a resolução insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos.<sup>17</sup>

Em 2004, a Comissão Europeia aprovou uma proposta de regulamentação sobre os medicamentos pediátricos, para ser adotada por todos os Estados-membros - “*Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo a medicamentos de uso pediátrico*”.

O objetivo desta proposta consistiu em melhorar a qualidade da saúde da população pediátrica através da garantia de que os medicamentos sejam objeto de investigação de elevada qualidade, do desenvolvimento e autorização de medicamentos para o uso pediátrico e da melhoria da informação disponível relativamente à utilização de medicamentos destinados especificamente em crianças.<sup>17</sup>

Em Dezembro 2006, foi aprovado o “Regulamento Europeu de Medicamentos para uso Pediátrico”. Esta regulamentação tem como principal objetivo melhorar a saúde das crianças na Europa, facilitando o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico e garantindo que os medicamentos utilizados no tratamento desta população sejam objeto de uma investigação de elevada qualidade (tendo em conta os princípios éticos) e que estejam adequadamente autorizados. Tem, ainda, como objetivo, melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica.<sup>18</sup>

Está estabelecido que os objetivos deverão ser alcançados sem que se submetam as crianças a ensaios clínicos desnecessários e sem que seja atrasada a autorização de medicamentos para outras faixas etárias da população. Para além disso, foi criado um comité de peritos –“Comité Pediátrico” composto por peritos dos diferentes estados-

membros, com competência nas áreas do desenvolvimento e avaliação de medicamentos pediátricos e por um membro substituto. Os membros desse Comitê não deverão, portanto, ter interesses financeiros ou outros na indústria farmacêutica, que possam afetar a sua imparcialidade, devendo comprometer-se a agir com base no interesse público e de uma forma independente, apresentando uma declaração anual dos seus interesses financeiros. O comitê pediátrico deverá ter como responsabilidade fundamental a avaliação científica e aprovação dos planos de investigação pediátrica pela indústria farmacêutica.<sup>12,18</sup>

Este regulamento integra um conjunto de incentivos para as empresas farmacêuticas apresentarem, para os seus produtos, um plano de investigação pediátrico, quer para novos medicamentos, quer para os já comercializados, prolongando o tempo de patente desses produtos por 6 meses, sempre que o pedido de autorização de introdução do mercado (AIM) inclua os resultados dos estudos realizados em conformidade com o plano de investigação pediátrico aprovado. Nestes casos, todas as apresentações dos medicamentos em causa, incluindo as destinadas para adultos, estão abrangidas por esta posição. A prorrogação é concedida pela realização de estudos na população pediátrica e não pela demonstração da segurança e eficácia dos medicamentos nessa população, pelo que é concedida mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada. No caso dos medicamentos órfão, a regulamentação europeia prevê o alargamento de 10 para 12 anos do período de exclusividade de mercado.<sup>13,18</sup>

## 6. Cálculo da dose e regime posológico em Pediátrica

Deve consultar-se a posologia pediátrica em fontes adequadas, tais como a ficha técnica do medicamento, base de dados acreditadas e publicadas por instituições de carácter científico.<sup>15</sup>

Quando não existe dados provenientes de ensaios clínicos, a dose a administrar é calculada com base em equações matemáticas que têm em conta a idade e o peso corporal da criança, e, ainda, a dose usada no adulto. Alguns autores acham que é mais rigoroso proceder ao cálculo das doses pediátricas com base na superfície corporal, embora outros refiram que este método não apresenta vantagens relativamente ao cálculo baseado na idade e no peso corporal.<sup>12</sup>

### Regra de Young:

Dose a administrar= [idade (anos) / (idade (anos) + 12) x dose de adulto

### Regra de Clark:

Dose a administrar= [peso corporal da criança (kg) /70] x dose de adulto

Dose a administrar= [superfície corporal da criança (m<sup>2</sup>) / superfície corporal do adulto (1,8 m<sup>2</sup>)] x dose do adulto

**Tabela 8-** Exemplos de substâncias ativas usadas em adultos e na classe pediátrica<sup>14,16</sup>

Substância Ativa	Grupo Farmacoterapêutico	Dose <sup>1</sup>				Determinantes das diferenças das doses relacionadas com a idade
		Recém-nascidos	Crianças pequenas	Crianças	Adultos	
<b>Gentamicina</b>	Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Aminoglicosídeos	2,5 mg/kg a cada 12h	2,5 mg/kg a cada 6-8h	2,5 mg/kg a cada 8h	1-2 mg/kg a cada 8h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance renal e Vd aparente
<b>Ceftazidima</b>	Cefalosporinas de 3ª Geração	50 mg/kg a cada 12h	50 mg/kg a cada 8h	50 mg/kg a cada 8h	14-28 mg/kg a cada 8-12h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance renal e Vd aparente
<b>Clindamicina</b>	Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos.	15 mg/kg a cada 8h	10 mg/kg a cada 6-8h	10 mg/kg a cada 6-8h	8-12 mg/kg a cada 8-12h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance hepática aparente

<sup>1</sup> As doses utilizadas em adultos são usualmente ajustada ao peso corporal médio de 70 kg. As doses relativas á classe pediátrica refletem intervalos médios recomendados pelo *pediatric handbook*.<sup>19</sup>

	Outros antibacterianos.					
<b>Carbamazepina</b>	Antiepiléticos e Anticonvulsivantes	não estabelecido	3-10 mg/kg a cada 8h	3-10 mg/kg a cada 8h	5-8 mg/kg a cada 12 h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance hepática aparente
<b>Fenobarbital</b>	Antiepiléticos e Anticonvulsivantes	3-4 mg/kg a cada 24h	2,5-3 mg/kg a cada 12h	2-4 mg/kg a cada 12h	0,5-1 mg/kg a cada 12h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance hepática aparente, seguido por um aparente Vd
<b>Teofilina</b>	Antiasmáticos e broncodilatadores. Xantinas	0,5 mg/kg/h	0,6-0,7 mg/kg/h	1-1,2 mg/kg/h	0,5-0,7 mg/kg/h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance hepática aparente
<b>Digoxina</b>	Cardiotónicos. Digitálicos	4-8µg/kg a cada 24 h	7,5-12,0 µg/kg a cada 24 h	3-8µg/kg a cada 24 h	1,4-4 µg/kg a cada 24 h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance renal aparente, seguido por um aparente Vd <u>Farmacodinamica</u>
<b>Captopril<sup>2</sup></b>	Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da Angiotensina	0,01-0,05 mg/kg a cada 8-12h	0,15-0,3 mg/kg a cada 8-12h	0,2-0,4 mg/kg a cada 12-24h	0,2-0,4 mg/kg a cada 8-12h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance hepática aparente
<b>Ranitidina</b>	Antagonistas dos receptores H2	0,75-1 mg/kg a cada 12h	0,75-1 mg/kg a cada 12h	1 mg/kg a cada 6-12h	0,75mg/kg a cada 6-8h	<u>Farmacocinética:</u> Clearance renal aparente, seguido por um aparente Vd

<sup>2</sup> Doses orais administradas inicialmente de captopril.

## 7. Patologias que influenciam a farmacocinética

As principais vias de eliminação dos fármacos são a hepática e a renal. Tal como acontece com o adulto, na criança, a presença de insuficiência hepática e/ou renal leva a uma menor taxa de eliminação do fármaco. Por outro lado, a criança necessita de uma menor dose terapêutica, e, conseqüentemente, de um intervalo terapêutico maior. Contudo, quer a insuficiência hepática, quer a renal, são menos frequentes na criança do que em adulto.

Para o cálculo da dose de fármacos a serem utilizados em doentes com essas patologias, é necessário fazer-se uma vigilância do ponto de vista clínico, através da monitorização dos níveis plasmáticos, para avaliar uma possível ineficácia do fármaco e controlar uma potencial toxicidade, de modo a que seja alcançada uma terapêutica segura e eficaz.<sup>4</sup>

### Insuficiência Renal (IR)

Perante um doente com insuficiência renal, no que respeita à administração de fármacos, é importante, em primeira instância, o cálculo da clearance de creatinina, que quantifica o grau de insuficiência renal e é a base para a orientação dos regimes posológicos de um grande número de fármacos nesses doentes. Existem tabelas padronizadas e regulamentadas relativamente à administração de fármacos neste contexto, baseadas na clearance de creatinina, servindo de base para o regime posológico, nomeadamente para a determinação da dose e/ou intervalo terapêutico.<sup>4</sup>

### Insuficiência Hepática (IH)

A informação disponível para esta patologia é mais escassa. A grande variabilidade inter-individual no que diz respeito às diferentes vias do metabolismo hepatobiliar dificulta a existência de parâmetros analíticos que quantifiquem o grau de IH presente em cada caso. Contudo, existem algumas aproximações, como é o caso do índice de Pugh, que serve de orientação ao regime posológico dos fármacos a serem administrados.<sup>4</sup>

Existem patologias mais frequentes na pediatria que requerem também modificação nas doses terapêuticas administradas para atingir o efeito terapêutico desejado. Em casos como os de doentes com fibrose quística, queimados, politraumáticos e em alguns doentes neutropênicos oncológicos, sobretudo os hematológicos, há um aumento do volume de distribuição e/ou um aumento da clearance plasmática, sendo necessário aumentar a dose de fármaco.<sup>1,4</sup>

### Fibrose quística

A Fibrose quística (FQ) é uma doença genética, hereditária, autossómica-recessiva, que ocorre devido a uma mutação no gene do cromossoma 7. É a doença genética mais frequente na raça caucasiana, com uma incidência na população de origem Europeia de 1 em cada 2.000-4.000 nascimentos por ano. Em Portugal calcula-se que nasçam por ano cerca de 30-40 crianças com FQ.

A doença manifesta-se principalmente por patologia do sistema respiratório (bronquiectasias, fibroses, hipoxia crónica que leva a uma hipertensão pulmonar) e do intestino (mal absorção) interferindo com a respiração e a digestão dos alimentos. As glândulas sudoríparas também são afetadas, produzindo um suor mais salgado (um dos meios usados na deteção desta patologia, mas atualmente já se pode realizar o diagnóstico pré-natal por análise do DNA fetal).<sup>4,25</sup>

Os doentes com esta patologia apresentam uma clearance plasmática mais elevada para alguns fármacos, como os aminoglicosídeos, as penicilinas, as cefalosporinas, a furosemida, o cotrimoxazol e a teofilina. Assim, é necessário administrar doses mais elevadas destes fármacos para obter níveis plasmáticos terapêuticos que assegurem a eficácia dos mesmos.

A clearance hepática de muitos fármacos está também alterada, devido, não só ao aumento do fluxo sanguíneo hepático, como também ao aumento de atividade de algumas enzimas hepáticas.<sup>1,4</sup>

A clearance renal também está aumentada em alguns doentes com fibrose quística, pela presença hiperfiltração. Em alguns medicamentos, como no caso das penicilinas, observou-se um aumento da secreção tubular.<sup>1,2</sup>

É, assim, aconselhável a monitorização farmacocinéticas dos fármacos administrados nestes doentes, de maneira a proporcionar o melhor tratamento possível.<sup>1,4</sup>

### Queimados

Os doentes queimados sofrem alterações farmacocinéticas, sobretudo a nível do volume de distribuição. Tal como acontece com as crianças que sofrem de fibrose quística e em doentes com doenças do foro onco-hematológico, observa-se um fracasso terapêutico, devido, possivelmente, à utilização de doses sub-terapêuticas.<sup>4</sup>

### Politraumáticos

Doentes críticos, tanto crianças como adultos, com traumatismo crânio-encefálico grave, necessitam de doses superiores às habituais de alguns medicamentos, entre eles estão descritos a fenitoína e a vancomicina.<sup>4</sup>

### Onco-hematológicos

Alguns antibióticos parecem ter, em doentes oncológicos, características farmacocinéticas diferentes das outras populações. Em geral, observou-se um aumento do Vd e da clearance plasmática, pelo que devem ser necessárias doses superiores, quando comparado com doentes da mesma idade.

Tanto a vancomicina como a amicacina são fármacos com uma margem terapêutica estreita e com uma variabilidade farmacogenética interindividual. Por essa razão, é aconselhável individualizar as doses mediante controlo dos níveis plasmáticos, havendo requisitos elevados nestes doentes para promover a eficácia clínica e diminuir o risco de toxicidade.<sup>4</sup>

### Hipóxia neonatal e ventilação mecânica

A eliminação dos aminoglicosídeos, do fenobarbital e da teofilina em recém-nascidos que tenham sofrido asfixia ao nascer, é mais lenta, uma vez que a perfusão renal e hepática durante a hipóxia está diminuída.<sup>4</sup>

O recém-nascido com o teste de Apgar<sup>3</sup> menor que 3 a 5 minutos, pode exigir 50% da dose de medicamentos com margem terapêutica estreita, como é o caso da teofilina e do fenobarbital; para os aminoglicosídeos e para a vancomicina deve avaliar-se a diurese e ajustar o intervalo terapêutico. Por se desconhecer a duração deste efeito hemodinâmico, é necessário a monitorização contínua, para se ir ajustando as doses à recuperação hemodinâmica do recém-nascido.<sup>4,20</sup>

Esta instabilidade hemodinâmica que afeta a eliminação dos fármacos, é também observada em doentes submetidos a ventilação mecânica, devendo, por isso, proceder-se à monitorização dos mesmos, já que as doses necessárias são inferiores.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> Avaliação dos sinais vitais do bebé logo após o nascimento e verificados cinco minutos após o nascimento. Cada um dos cinco sinais é avaliado isoladamente, sendo depois definido um valor global, entre zero e dez. Em algumas situações, a pontuação atribuída na primeira avaliação pode ser diferente da segunda avaliação. Se o resultado geral do teste estiver entre sete e dez significa que o bebé se encontra bem de saúde. Se a classificação se situar abaixo dos sete valores, é indicativo de que o bebé poderá necessitar de cuidados médicos específicos.<sup>20</sup>

## 8. Problemas associados à terapêutica pediátrica

### 8.1 Défice de formas galénicas adequadas para a pediatria

Um dos problemas da terapêutica pediátrica é o défice de medicamentos disponíveis e/ou a inexistência de uma concentração adequada para cada patologia.

No caso de patologias comuns, como é o caso das infeções, estão disponíveis especialidades farmacêuticas para a administração em crianças, contudo, em determinadas patologias, como é o caso da hipertensão, insuficiência cardíaca, transplantes e neoplasias, entre outras, existem muitos poucos medicamentos disponíveis numa forma farmacêutica adequada para o seu uso.<sup>10,23</sup>

Como já foi dito anteriormente, a população pediátrica engloba vários grupos etários que requerem doses muito distintas do mesmo princípio ativo, não só pela variação de peso e de superfície corporal, como também pelas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas do doente. Consequentemente, quando um medicamento é utilizado em todos os grupos pediátricos, é necessário ter em conta as diferentes formas farmacêuticas, de modo a proporcionarem doses e concentrações distintas do medicamento, assegurando uma administração fácil, exata e segura para os diferentes grupos.<sup>10</sup>

Em pediatria é importante saber qual a forma farmacêutica mais apropriada segundo a idade do doente. O odor, o sabor e a textura são fatores muito importantes a ter em conta na administração de medicamentos em crianças, já que normalmente estas rejeitam a administração repetida de medicamentos dolorosos e de sabor, odor e textura desagradáveis.<sup>23</sup>

Estima-se que a partir dos seis anos de idade, uma criança já consiga engolir de forma segura comprimidos e cápsulas, embora isso seja altamente variável e dependente do desenvolvimento físico e psíquico, da sua capacidade de coordenação e das suas habilidades de compreensão.<sup>10</sup>

Durante muitos tempo, foi escassa a literatura científica disponível, contendo informação necessária para a veiculação de substâncias ativas em formas farmacêuticas líquidas orais, com as características adequadas para uso pediátrico e suscetíveis de serem preparadas em pequena escala, em farmácias comunitárias e em hospitais.<sup>12</sup>

Recorria-se frequentemente à preparação de papéis medicamentosos, o que envolvia a realização de numerosas pesagens em quantidades apropriadas de matérias-primas ou de

quantidades equivalentes de pós, resultantes da pulverização de comprimidos ou da abertura de cápsulas.<sup>12</sup>

A preparação de papéis, além de implicar um grande volume de trabalho, é altamente suscetível de ocasionar erros de pesagem, não assegura rigor posológico, dado que à uma elevada a possibilidade de ocorrerem perdas de substância ativa no decorrer do processo. Outro fator a ter em conta é a seleção do diluente (como a lactose ou o amido) necessário para perfazer os papéis, há que ter em consideração o perfil fisiopatológico do doente, designadamente eventuais alergias e intolerâncias aos diluentes.

Para além das desvantagens já referidas, há ainda que ter em conta que a pulverização de comprimidos ou a abertura de cápsulas pode, em certos casos, comprometer a estabilidade da substância ativa, devido ao grande aumento da sua superfície de exposição do princípio ativo com o meio envolvente podendo conseqüentemente aumentar o risco de contaminações e perda das suas propriedades farmacológicas. No caso dos comprimidos revestidos, se o revestimento tiver como função proteger a substância ativa da degradação, a sua pulverização não é uma opção tecnicamente correta e viável para o doente.<sup>12</sup>

Nos últimos anos, tem-se assistido um aumento da publicação científica, relacionada com a preparação de formas farmacêuticas líquidas orais, especificamente destinadas à pediatria. Assim, hoje em dia, através do Formulário Galénico Português, é possível preparar em Portugal diversas soluções ou suspensões orais a partir dos respetivos componentes individuais ou, em alternativa, de especialidades farmacêuticas destinadas a adultos (comprimidos, cápsulas ou injetáveis embora menos frequentes).<sup>12</sup>

Formulações orais adequadas para cada grupo de idades são:<sup>10</sup>

- Recém-nascidos e lactentes: Soluções e preparados efervescentes. Só se pode administrar a formulações efervescentes quanto a efervescência terminar, garantindo a completa dissolução do princípio ativo e evitando a ingestão de bicarbonato de sódio, que para alguns doentes pode ser inadequado devido a presença de sódio e/ou potássio.
- Crianças menores de 5 anos: Incluem-se também as suspensões.
- Crianças maiores de 5 anos: Comprimidos mastigáveis e orodispersíveis.
- Adolescentes: Também as cápsulas e comprimidos estão incluídos neste grupo etário.

Os supositórios são usados frequentemente em crianças menores de 5 anos, enquanto os inaladores são utilizados constantemente ao longo da infância.<sup>10</sup>

A falta de preparações adaptadas às necessidades dos doentes pediátricos leva à necessidade de elaboração de formas magistrais e a manipulação das formas farmacêuticas disponíveis para adulto. O farmacêutico deve formular preferencialmente a partir da matéria-prima. Contudo, por vezes, só que por vezes é inevitável fazê-lo a partir de especialidades farmacêuticas comerciais.<sup>10</sup>

## 9. Funções e responsabilidades do farmacêutico clínico na terapêutica pediátrica

### 9.1 Seleção dos medicamentos

A função do farmacêutico engloba não só a terapêutica farmacológica como também passa pela otimização da dispensa de medicamentos, seleção das formas farmacêuticas e das doses adequadas aos doentes, administração de medicamentos, validação de prescrições e avaliação de erros, realização do seguimento farmacoterapêutico e prestação de informação de medicamentos para a população pediátrica.<sup>10,24</sup>

Na hora de validar as prescrições médicas em pediatria o farmacêutico tem que ter em consideração os seguintes pontos:<sup>10</sup>

- Avaliar a idade e o peso, de modo a verificar se o doente está fora, ou não, dos parâmetros normais.
- Rever a história médica do doente, de forma a conhecer o diagnóstico, pois o conhecimento deste pode afetar a seleção da via de administração do medicamento ou mesmo a escolha dos excipientes (síndrome do intestino curto<sup>4</sup>, Intolerância à lactose).
- Comprovar que o medicamento prescrito está indicado segundo os protocolos do Hospital em causa.
- Verificar se as doses por Kg de peso ou por superfície corporal não ultrapassam as doses máximas de administração por dia recomendadas e para que indicação está prescrita o fármaco.
- Se possível, arredondar a dose prescrita, de modo a reduzir erros de medicação. Se algum dos fármacos necessitar de monitorização farmacocinética, é necessário a vigilância contínua, com as recomendações necessárias.
- Verificar e notificar as interações.
- Verificar se há medicação duplicada, ou seja, diferentes fármacos a ser administrados para a mesma indicação terapêutica.
- Desenvolver programas de seguimento farmacoterapêutico de modo a diminuir os erros.
- Adequar o medicamento prescrito à forma farmacêutica mais apropriada, segundo a idade e as características do doente: quando a medicação comercial não seja

---

<sup>4</sup> SIC- Ocorre quando uma parte significativa do trato intestinal não funciona normalmente. Pode ocorrer se uma parte grande do intestino foi removida cirurgicamente, ou se o recém-nascido ou criança em causa nasceu com um intestino extraordinariamente curto.<sup>20</sup>

ajustada à criança, é necessário recorrer a uma fórmula magistral, de modo a proporcionar uma melhor adesão terapêutica.

### 9.2 Técnicas e estratégias para a administração de medicamentos

Como já mencionado anteriormente, muitos medicamentos autorizados comercializados para adultos, podem também beneficiar a população pediátrica. Contudo, muitas vezes, é necessário recorrer-se à manipulação, para que seja obtida a formulação mais indicada para cada classe dos doentes pediátricos.

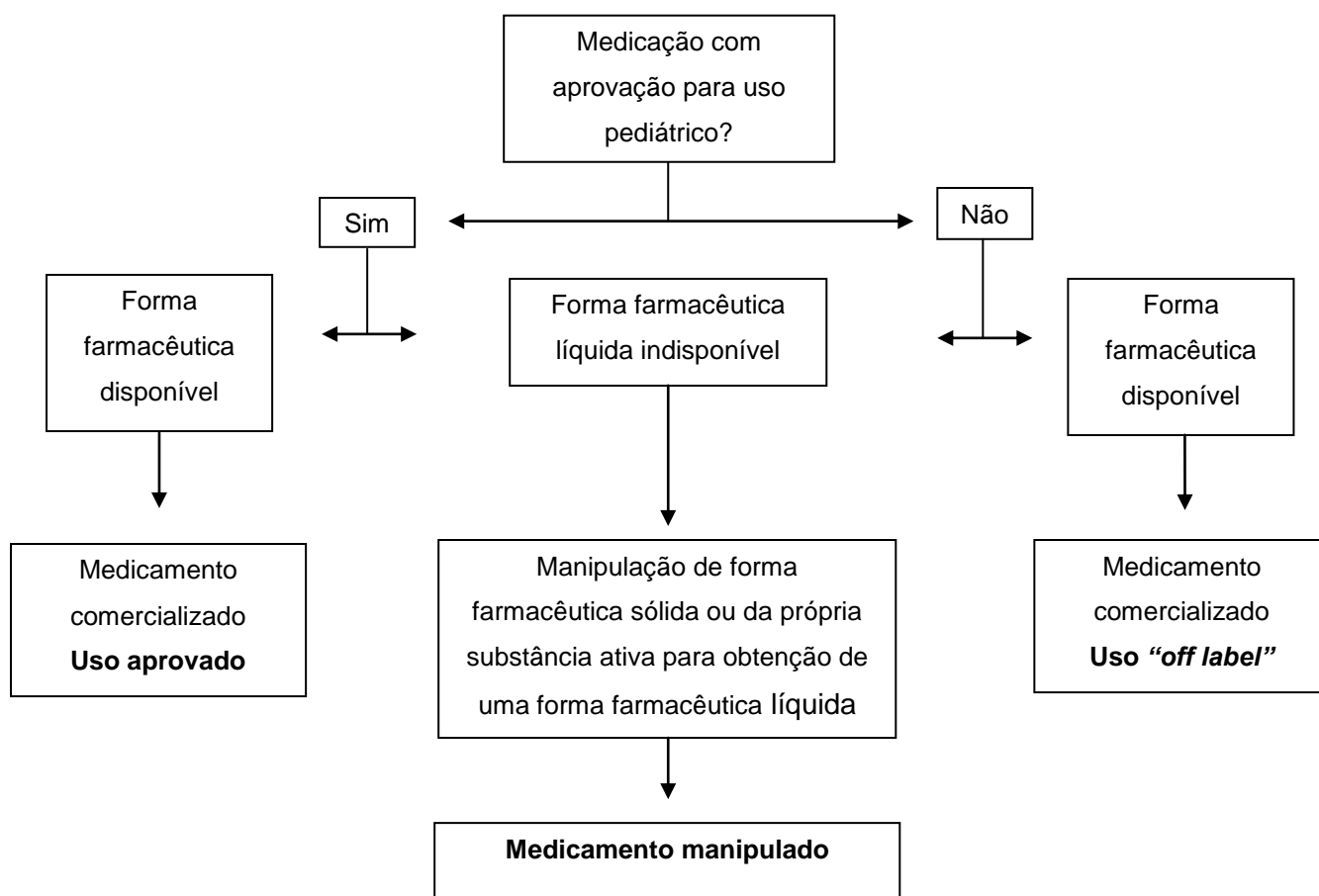


Fig. 1- Opções farmacêuticas na administração de medicamentos em pediatria<sup>12</sup>

Considerações a ter em conta durante o desenvolvimento de formulações em pediatria:<sup>10</sup>

- Ter o número mínimo de tomas diárias possíveis;
- A mesma forma galénica deverá preencher todo o grupo etário;
- Ter o mínimo impacto na qualidade de vida do doente;
- Conter o mínimo de excipientes não tóxicos;

- Ter em conta a presença de excipientes contraindicados em doentes pediátricos, especialmente nos recém-nascidos.
- É recomendado evitar, se possível, a utilização de excipientes adicionais aos que já vêm contidos no fármaco que vai ser manipulado. Quando não é possível evitar, as compatibilidades dos novos excipientes com o princípio ativo e os excipientes já incluídos no medicamento têm que ser tidos em conta;
- Possuir uma administração conveniente, fácil e reproduzível;
- Ser facilmente preparada e apresentar estabilidade;
- Possuir viabilidade comercial e económica.

**Tabela 9-** Manipulações mais comuns das diferentes formas farmacêutica<sup>10</sup>

Formas Farmacêuticas	Manipulação
Comprimidos	- Segmentar - Pulverizar e misturar com água ou alimento - Pulverizar e encapsular em doses menores - Dispersar num determinado volume e utilizar uma parte proporcional
Cápsulas	- Abrir e misturar com água ou alimento - Abrir e encapsular em doses menores - Abrir e dividir uma parte do conteúdo visualmente - Dispersar num determinado volume e utilizar a parte proporcional
Formulações líquidas	- Diluir para utilizar doses menores - Utilizar injetáveis para administrar por via oral
Pensos transdérmicos	- Cortar ou cobrir (pode-se utilizar a metade ou um quarto)
Supositórios	- Cortar
Injetáveis	- Diluir para medir doses menores

### 9.3 Riscos associados à manipulação de medicamentos

Segmentar comprimidos: Do ponto de vista prático, parece uma operação simples nos comprimidos que estão rasurados. Mas, para isso, é necessário assumir que o princípio ativo se encontra repartido de forma uniforme pelo comprimido. No caso dos comprimidos pequenos com doses baixas, que não têm rasura, o risco de erro está aumentado, logo, deve-se evitar o fracionamento.

Alguns comprimidos não podem ser manipulados desta forma: os comprimidos gastro-resistentes e os de libertação prolongada. No caso das drageias a segmentação exata é dificultada.<sup>10,22,23</sup>

Pulverizar comprimidos: A finalidade desta prática é obter um pó fino onde o princípio ativo esteja uniformemente distribuído, de forma a poder misturar-se com alimentos ou água pra facilitar a ingestão, ou para reformular em doses menores, por exemplo, em cápsulas de gelatina. Tem que se ter em conta a compatibilidade dos excipientes utilizados como diluentes. Por exemplo, a amins primárias, como o caso da amlodipina, atendendo à sua interação e instabilidade em presença de açúcares redutores, deve evitar-se a utilização de lactose durante o processo de pulverização.

Os comprimidos gastro-resistentes e os de libertação prolongada não se podem pulverizar.<sup>10,22</sup>

Abrir cápsulas: Neste caso, obtém-se diretamente o pó com o princípio ativo. Os pontos referidos anteriormente devem ser tidos em consideração neste contexto. Normalmente, as cápsulas duras podem ser abertas, de forma a esvaziar o seu conteúdo num alimento semi-sólido, e, assim, facilitar a sua ingestão.<sup>10,23</sup> No caso das cápsulas moles pode-se tentar extrair o conteúdo perfurando a cápsula, dissolvendo-o de seguida em água ou leite morno.<sup>23</sup>

Pensos transdérmicos: Em teoria parece fácil dividir a dose sobre a área correspondente num penso cortado. Contudo, a dose libertada através da pele é proporcional à área superficial de contacto com o penso. Consequentemente, existem vários riscos associados a esta manipulação, principalmente na população pediátrica. O problema mais importante neste contexto reside na diferença da estrutura da pele da criança em relação ao adulto. O estrato córneo da pele é um fator que controla a taxa de libertação do fármaco, e, assim sendo, a cinética de absorção de um penso transdérmico para adultos não pode ser aplicada neste grupo de doentes.

Há, ainda, que considerar que a matriz do penso se encontra hermeticamente selada, e que, se cortado, este entra em contacto com a atmosfera, o que pode produzir uma erosão mecânica e desencadear processos de degradação oxidativa. Por último, há que considerar a dificuldade de cortar de forma exata o penso.<sup>10,22</sup>

Cortar supositórios: Assumindo que o conteúdo do supositório se encontra repartido de maneira uniforme, corta-se o supositório no plano de simetria vertical.<sup>10,22</sup>

Administração de injetáveis por via oral: Em geral, trata-se de uma manipulação com erro de dosagem, especialmente baixo. São soluções aquosas, não viscosas, e são facilmente diluídas, obtendo-se uma dose menor sempre que necessário, desde que utilizado o veículo indicado. Na sua administração, devem ser tidos em consideração alguns fatores como: o pH, a osmolaridade e o conteúdo excessivo de alguns excipientes. Este último fator é de grande importância, pelo fato de ser responsável pelos riscos desta manipulação. O sabor desagradável é um dos inconvenientes deste tipo de administração.<sup>10,23</sup>

Quando se utilizam medicamentos em crianças destinados para adultos é muito importante ter em conta os excipientes porque, apesar de serem substâncias farmacologicamente inativas, podem provocar efeitos adversos importantes.

Na tabela 10, encontram-se os excipientes responsáveis pelos efeitos adversos provocados em pediatria.

**Tabela 10-** Excipientes relevantes em pediatria<sup>10</sup>

<b>Excipientes</b>	<b>Efeitos adversos</b>	<b>Recomendações</b>
<b>Álcool Benzílico, ácido benzoico e benzoatos (conservantes de injetáveis e soluções)</b>	-Acidoses metabólicas; -Depressão respiratória; -Depressão do sistema nervoso central.	-Contra-indicado em recém-nascidos - Evitar em crianças < 3 anos
<b>Aspartame (edulcorante artificial)</b>	- Doentes com fenilcetonúria: dano cerebral	- Contra-indicado em fenilcetonúria
<b>Etanol (solvente)</b>	-Depressão respiratória -Depressão do sistema nervoso central -Toxicidade cardiovascular	- Evitar em formulações pediátricas -Recomendação da FDA para medicamentos OTC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤0,5% v/v em crianças &lt; 6 anos</li> <li>• ≤ 5% v/v em crianças entre 6-12 anos</li> <li>• ≤ 10% v/v em crianças &gt; 12 anos</li> </ul>
<b>Lactose (diluente)</b>	- Sintomas de intolerância: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensão e dor abdominal</li> <li>• Diarreia</li> </ul>	-Vigiar os doentes com intolerância a lactose (a quantidade de lactose que pode desencadear intolerância é muito

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desidratação</li> <li>• Acidose metabólica</li> </ul> -Doentes com galactosemia <sup>5</sup>	variável)  -Contra-indicado a doentes com galactosemia
<b>Propilenoglicol</b> (solvente utilizado em preparações orais, tópicas e injetáveis)	-Depressão do SNC -Efeito laxante devido a elevada osmolaridade após administração oral	-Não é recomendado a doentes < 4 anos (via metabólica limitada)
<b>Sorbitol</b> (diluyente e edulcorante)	-Diarreia osmótica	-Contra-indicado a doentes com intolerância hereditária a frutose
<b>Sulfitos</b> (antioxidantes)	-Broncoespasmo	-Evitar em doentes asmáticos
<b>Tartrazina, quinoleína e xantina</b> (corantes)	-Reações de hipersensibilidade	-Evitar utilizar em formulações pediátricas

### 9.3 Informação ao doente pediátrico

No serviço farmacêutico, dispensam-se medicamentos tanto a doentes internados em meio hospitalar, como a doentes em ambulatório. Destacam-se os medicamentos de uso hospitalar, medicação estrangeira, fórmulas magistrais inexistentes na farmácia de oficina e medicamentos provenientes de ensaios clínicos.<sup>10</sup>

É importante facilitar a chegada de informação ao doente, nomeadamente através da linguagem verbal complementada com a escrita, relativa aos medicamentos a tomar, sobretudo no caso de medicamentos manipulados, medicamentos estrangeiros e todos os medicamentos de cuja preparação e/ou administração podem resultar complicações.<sup>10</sup>

A informação deve incluir:

- Nome do fármaco e preparação farmacêutica;
- Motivo da prescrição, ação esperada e objetivos do tratamento;
- Como tomar a medicação:

<sup>5</sup> É caracterizada pela elevada concentração sanguínea do monossacarídeo galactose. Resulta de um desequilíbrio no metabolismo, gerado por deficiências enzimática que participam na via metabólica das galactoses ou por uma alteração na função hepática. É de etiologia genética, condicionada por um gene autossómico recessivo. A espécie humana adquire a galactose inicialmente por meio do leite humano e bovino e dos seus derivados. A galactose livre também é encontrada em vegetais, como banana, maçã, tomate, entre outros. A digestão da lactose é intermediada pela lactase (enzima intestinal), responsável por hidrolisar os monossacarídeos que a formam. Subsequentemente, à quebra da lactose em glicose e galactose.<sup>21</sup>

- Se a forma farmacêutica tem que ser manipulada ou se necessita de dispositivos especiais de administração,
- Via de administração,
- Doses,
- Frequência,
- Horário,
- Restrições alimentares,
- Potenciais reações adversas mais importantes;
- Condições de conservação do medicamento;
- Contato a que o doente pode recorrer em caso de dúvida e/ou necessidade de auxílio.

#### 9.4 Erros de medicação na terapêutica pediátrica

Apesar dos esforços anteriormente referidos e da evolução observada nesta área, verificamos que os estudos dos erros epidemiológicos em crianças têm sido abordados com menor profundidade, comparado com os dos adultos.<sup>24</sup>

Analisando as percentagens, sabe-se que 28-42% dos erros apresentados devem-se a erros de dosagem. A maioria está associada a erros de cálculo da dose ou da conversão das unidades, a concentração pode ser duas, três e às vezes dez vezes superiores ao que é recomendado em crianças, podendo em alguns casos ser fatal. Estes erros são predominantes em alguns grupos terapêuticos e princípios ativos, como é o caso de alguns antibióticos, teofilina e digoxina.

A administração errada e o intervalo terapêutico inadequado do medicamento correspondem respetivamente a, 18% e a 9 % das causas dos erros mais comuns encontrados em pediatria.<sup>24</sup>

A tabela que se segue apresenta algumas das causas dos erros que podem ocorrer durante a medicação pediátrica e conseqüentemente, estes serão os pontos a ter em conta por parte do farmacêutico, de modo a reduzir os erros da medicação.<sup>24</sup>

**Tabela 11** - Causas dos erros da medicação na terapêutica pediátrica<sup>24</sup>

- |                                       |
|---------------------------------------|
| • Erro na escolha do medicamento;     |
| • Doses incorretas;                   |
| • Frequência errada da administração; |
| • Forma farmacêutica inadequada;      |

- 
- Erro na preparação, manipulação e acondicionamento;
  - Técnica de administração incorreta;
  - Via de administração incorreta;
  - Paciente mal informado acerca da terapêutica;
  - Duração incorreta do tratamento;
  - Monitorização insuficiente do tratamento. Falta de revisão clínica, falta de controlos analíticos, interação entre medicamentos e entre medicamento-alimento;
  - Medicamento danificado;
  - Falta de cumprimento por parte do paciente;
  - Entre outros.
- 

Identificar a origem do erro é fundamental para se corrigir e evitar erros em futuros doentes. Contudo, nem sempre é fácil identificar a causa real do erro, uma vez que a sua manifestação pode depender de mais do que um fator, estando também associado o facto de diversos profissionais de saúde contactarem com terapêutica, havendo por isso uma maior probabilidade de erros associados.<sup>24</sup>

A informação dada e os cuidados a ter em pediatria devem ser redobrados, uma vez que é escassa a informação existente sobre a utilização de medicamentos em idades pediátricas e, principalmente, sobre os seus potenciais efeitos.

Idealmente, deve ser feita a farmacovigilância da terapêutica, através de consultas periódicas, havendo assim um controlo da evolução clínica do doente e permitindo a deteção atempada de efeitos adversos ou interações dos fármacos. A existência de uma farmacovigilância periódica obrigaria a uma revisão do tema por parte dos farmacêuticos, podendo estes elaborar, por exemplo, uma metodologia de identificação e quantificação de erros, um ficheiro com os excipientes, intolerâncias metabólicas dos doentes, confeccionar uma tabela de reconstituição de fármacos especificando os volumes máximos e mínimos indicados, etc.<sup>1,10,24</sup>

Desta forma, evitar-se-iam complicações, seriam geridos os riscos inerentes a cada terapêutica em causa, beneficiando a criança tratada. De uma forma geral, seriam beneficiados os cuidados de saúde, implementando e melhorando o papel dos farmacêuticos clínicos nesse âmbito.

## Conclusão

Esta dissertação pretendeu elucidar e esclarecer uma série de questões relacionadas com a importância do farmacêutico clínico na terapêutica farmacológica em pediatria. Temáticas como fisiologia, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias da classe pediátrica elucidam-nos para a importância do papel do farmacêutico, não só na pesquisa do regime posológico adequado, como também na escolha da forma farmacêutica, nas técnicas de administração, em aspetos de farmacovigilância e no que respeita a ensaios clínicos, de modo a garantir uma melhor eficácia e maior segurança no tratamento das patologias desta classe.

O crescimento humano não é linear. As alterações associadas à idade, à composição e à maturação dos órgãos são dinâmicas e podem ser muito variáveis ao longo do desenvolvimento. Com base nas diferenças fisiológicas do ser humano durante o processo de maturação, é possível distinguir diferentes grupos na população pediátrica. Segundo a FDA esta classificação divide-se em 5 classes: período de vida intra-uterino, classe dos recém-nascidos, latentes, crianças e adolescentes. Por outro lado, a EMEA faz a classificação em 4 classes: recém-nascidos, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes. Embora cada grupo não seja homogêneo, os seus elementos possuem características idênticas no que diz respeito ao crescimento e desenvolvimento.

A idade, como expressão do estado maturativo, afeta a farmacocinética dos fármacos. Os seus efeitos nos diferentes grupos etários da população pediátrica podem ser diferentes àqueles produzidos no adulto, mesmo quando o regime posológico é baseado no peso e/ou na superfície corporal. Por essa razão, é fundamental conhecer o papel da ontogenia no comportamento farmacocinético, assim como também é importante conhecer as patologias que podem ser encontradas na população pediátrica e que de uma maneira ou de outra interferem na farmacocinética dos fármacos. É neste contexto que sobressai uma das vertentes do importante papel do farmacêutico clínico – na farmacovigilância, através da monitorização dos níveis plasmáticos dos fármacos administrados em cada situação clínica em particular, de modo a detetar uma possível ineficácia ou uma possível toxicidade, havendo, assim, a garantia de que a dose terapêutica é alcançada de uma forma segura e eficaz. Como exemplos dessas patologias temos o caso da IR, da IH, da fibrose quística, das queimaduras, dos politraumatismos, das patologias do foro onco-hematológico e dos recém-nascidos que tenham sofrido hipoxia neonatal e/ou aqueles sujeitos ventilação mecânica.

Relativamente à farmacocinética, podemos concluir que a velocidade de absorção dos fármacos por via oral é menor em recém-nascidos e lactentes do que em crianças maiores e adultos, logo, o tempo necessário para alcançar os níveis plasmáticos terapêuticos é maior em crianças pequenas.

Ao adotar um regime terapêutico é fundamental ter em conta a imaturidade dos sistemas hepato-biliar e renal.

Quanto menor a idade, maior é a imaturidade do sistema enzimático hépato-biliar, aspeto que ganha relevância na administração de fármacos em recém-nascidos. Nestes, e como consequência dessa imaturidade, poderá ocorrer acumulação de metabolitos ativos, que poderá vir a ser tóxica.

Por outro lado e de forma pontual, pode ser observada uma maior taxa de metabolização de certos fármacos em idades precoces, fato que obriga a um ajuste do regime posológico, de forma a serem alcançados níveis terapêuticos. Este aspeto ganha particular relevância na administração de alguns fármacos em particular com margem terapêutica estreita, como é o caso da teofilina e do fenobarbital, entre outros, para os quais a dose a ser administrada será inversamente proporcional à idade em causa.

A idade do doente, e, conseqüentemente, o grau de maturidade/imaturidade renal é um importante fator a considerar na escolha dos regimes posológicos de fármacos que sejam eliminados, parcial ou totalmente, por esta via.

Uma maior imaturidade renal, levará, na generalidade, a uma menor clearance plasmática dos fármacos e, conseqüentemente, a um aumento da sua semi-vida plasmática, esta, potencialmente tóxica.

Não devem, assim, ser adaptados, diretamente, valores aceites para a idade adulta.

Há ainda a considerar que as crianças apresentam uma resposta farmacológica inesperada, dado que as enzimas e os recetores não estão sempre presentes nem estão sempre funcionais, e conseqüentemente, a sua concentração varia em cada etapa do desenvolvimento.

Este aspeto é particularmente relevante na administração de alguns fármacos específicos como é o caso da varfarina, da cilosporina e da eritromicina. Sabe-se, ainda, que alguns fármacos podem afetar o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido a longo prazo quando utilizados nesta classe pediátrica, como é o caso dos corticoides sistêmicos que interferem no metabolismo mineral ósseo.

Por último, determinantes fármaco-genéticas no que respeita à ação de um determinado fármaco, podem contribuir para as diferenças dependentes da idade na resposta ao tratamento.

Assim, é de extrema importância a previsão dos potenciais efeitos que os medicamentos possam provocar a curto, médio e a longo prazo, principalmente quando administrados em idades muito precoces, não só sobre o desenvolvimento físico como também sobre o desenvolvimento intelectual.

Por todas as razões anteriormente expostas podemos concluir que as crianças não são um adulto em miniatura.

Ao longo dos tempos, a União Europeia tem vindo a reconhecer que as crianças constituem um grupo vulnerável e distinto da população adulta, havendo, por isso, a necessidade de elaboração de normas legislativas que garantam a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos administrados em crianças, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados em adultos. A União Europeia percebeu a necessidade de incentivar a indústria farmacêutica, de modo a contribuir para o aumento do número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Subsistem, contudo, dificuldades na realização de ensaios clínicos em crianças. Estes passam por problemas não só de carácter ético como também de carácter científico e regulamentar.

Por todas as dificuldades anteriormente referidas, não é exetável que estes venham a preencher todas as lacunas da terapêutica pediátrica, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de medicamentos manipulados.

Quando não existem ensaios clínicos provenientes a determinado medicamento, a dose a administrar ao doente pediátrico é calculado com base em equações matemáticas que têm em conta a idade e o peso corporal da criança, e, ainda, a dose usada no adulto.

É necessário referir que a utilização de medicamentos, para além dos termos aprovados de introdução no mercado pelas autoridades regulamentadoras nacional e europeia em crianças, não significa má prática, apenas indica a inexistência de alternativas terapêuticas viáveis, eficazes, seguras e validadas para a população pediátrica, não sendo ético por parte dos profissionais de saúde restringir o acesso dos medicamentos aprovados.

O farmacêutico, como conhecedor por excelência dos fármacos, tem um papel fundamental no esclarecimento e informação dos aspetos relativos à terapêutica, ao doente ou responsável do mesmo.

Durante a validação das prescrições médicas, o farmacêutico clínico tem que avaliar uma série de características, de maneira a selecionar os medicamentos nas doses e nas formas farmacêuticas mais indicadas, utilizando a via de administração segundo a idade e as características do doente. Quando a medicação comercial não se ajusta à criança, é necessário recorrer-se à manipulação de medicamentos autorizados comercialmente para adultos, beneficiando, assim, a população pediátrica. Por outro lado, quando a via de administração aceite para a idade adulta não é adequada para a criança, há necessidade de utilização de uma fórmula magistral, de modo a proporcionar a melhor adesão à terapêutica. Nos últimos anos, tem-se assistido um aumento da publicação científica relacionada com a preparação de formas farmacêuticas líquidas orais, especificamente destinadas à pediatria, sendo possível preparar diversas soluções ou suspensões orais a partir dos respetivos componentes individuais ou, em alternativa, de especialidades farmacêuticas destinadas a adultos (comprimidos, cápsulas ou injetáveis embora menos frequentes).

O seguimento farmacoterapêutico faz parte das competências do farmacêutico, uma vez que a utilização incorreta dos medicamentos em pediatria pode provocar riscos significativos, incluindo a falta de eficácia e/ou interações e efeitos adversos importantes, ou mesmo levar à morte.

Por fim, a saúde e o bem-estar das crianças deverão ser uma das principais prioridades de todas as sociedades, pois as crianças são o nosso futuro.

## Bibliografia

1. Barroso, C. *et al.* (1999). *Pediatría y neonatología*. In Estévez, B., Lecumberri, V., *Manual del residente de farmacia hospitalaria*. Madrid:S.E.F.H. p.735-761
2. Lozano, M.J. *et al.* Manejo terapêutico del paciente pediátrico. In Bonal, J., Domínguez-Gil, A., *Farmacia hospitalaria*. (2ª ed.). Editorial Médica Internacional. p.793-799
3. Carvalho, P. *et al.* (2012). *Medicamentos de A a Z: Pediatria*. Brasil: ARTMED
4. Barroso, C. *et al.* (2002). *Pediatría*. In Planas, C., *Farmacia Hospitalaria*. (3ª ed.). Volume II. Madrid: F.E.F.H. p.1292-1306
5. Herrera, J., Montero J., (2007). *Atencion farmacêutica en pediatria*. Madrid: Elsevier, p. 29-132
6. Balboa, F., Ruenda, S. (2004). *Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica*. *Actualidad en farmacología y terapêutica*, p. 89-98
7. Boxtel, Chris J.van *et al.* (2008). *Drug benefits and Risks. International Textbook of clinical Pharmacology*, (2ª ed.). USA:IOSPress.
8. Breitreutz, J., Boos, J. (2007). *Paediatric and geriatric drugs delivery*, Expert Opin Drug Deliv.
9. <http://www.mdsaude.com/2009/08/exame-de-urina.html#ixzz2m420XLno>, consultado em Fevereiro 2014.
10. Ramírez, C., Poy, M.J. (2011) *Terapêutica farmacológica em pediatria: aspectos gerais*. In Molina, E., *Farmacia Pediatrica hospitalaria*. (3ª ed.). Espanã: Elsevier doyma.
11. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572005000200013&script=sci\\_arttext&lng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572005000200013&script=sci_arttext&lng=es), consultado em Março de 2014 (jornal de pediatria)
12. Pinto, S., Barbosa, C. (2008). *Medicamentos manipulados em pediatria, estado actual e prespectivas futuras*. In [www.scielo.oces.mctes.pt/](http://www.scielo.oces.mctes.pt/). Acedido em Outubro de 2013.
13. Vale, M.C. (2007). *Medicamentos para crianças: um imperativo ético*. In [http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/40/20121231095938\\_Etica\\_231.pdf](http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/40/20121231095938_Etica_231.pdf). Acedido em Outubro de 2013.
14. Kearns, G. (2003). Developmental pharmacology- drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, 349:1157-67.
15. Jonhson, TN. (2008). *The problems in scaling adult drug doses to children*. *Arch Dis Child*, 93:207-11.

16. Informação sobre medicamentos do INFARMED, consultado em <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. Acedido em Abril de 2014.
17. Duarte, D., (2006). Medicamentos para Crianças - A realidade actual da União Europeia. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da saúde*. 1:9-18.
18. Regulamento do Parlamento europeu e do Concelho, relativamente a medicamentos de para uso pediátrico e que altera o regulamento (CEE) n.º 1768/92, a directiva 2001/20/CE, a directiva 2001/83/CE e regulamento (CE) N.º 726/2004. CE ed.12 de Dezembro de 2006. Consultado em <http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=PT&t=PDF&f=ST+3623+2006+REV+6> , consultado em Maio 2014.
19. Taketomo, C.K., Hoding, J.H., Kraus D.M., (2000). *Pediatric dosage handbook*. (6ª edição) Hudson, Ohio:LExi-Comp.
20. Informação sobre o síndrome do intestino curto, consultado em <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/diseaseInfo/ShortBowel-P.pdf>, acedido em Junho 2014.
21. Informação sobre galactosemia, consultado em <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=galactosemia>, acedido em Junho 2014.
22. Formulário Galénico Português. (2001-2005). Centro Tecnológico do Medicamento- Associação Nacional das Farmácias.
23. Flaqué, M., Comas, A. (2011). Formulación Magistral en Pediatría. In Molina, E., *Farmacia Pediátrica hospitalária*. (3ªed.). Espanã: Elsevier doyma.
24. Echarri-Martinez, L. *et al* (2011). Erros de Medicación en Pediatría. In Molina, E., *Farmacia Pediátrica hospitalária*. (3ªed.). Espanã: Elsevier doyma.
25. Informação sobre a patologia fibrose quística, consultado em <http://www.anfq.pt/index.php/fibrose-quistica>, acedido em Junho de 2014.