

Ana Isabel Ferreira de Sousa Conceição

Manipulados utilizados em pediatria

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2009

Ana Isabel Ferreira de Sousa Conceição

Manipulados utilizados em pediatria

Ana Isabel Ferreira de Sousa Conceição

“Monografia apresentada à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção
do grau de licenciada em Ciências Farmacêuticas.”

Resumo

Existem actualmente muitos medicamentos que são utilizados em crianças sem terem sido suficientemente estudados nestas diferentes sub-populações pediátricas, com consequências preocupantes. O reconhecimento deste facto levou à criação de regras específicas nos EUA através da FDA (*Food and Drug Administration*) e mais tarde na Europa através do EMEA (Agência Europeia do Medicamento).

Na terapêutica pediátrica há frequentemente necessidade de administrar substâncias activas que apenas são disponibilizadas pela indústria farmacêutica na forma de especialidade farmacêutica com dosagens e/ou em formas farmacêuticas destinadas a adultos. Por outro lado, existe nas crianças com idade inferior a seis anos, a incapacidade em deglutir formas farmacêuticas orais sólidas. Estes são alguns motivos que conduzem à manipulação de fármacos em pediatria.

Assim, os medicamentos manipulados têm vindo a assumir um papel de destaque neste tipo de terapêutica como forma de colmatar lacunas, em alguns casos críticas, deixadas pelos medicamentos produzidos industrialmente.

Contudo, o processo de manipulação revela-se complexo, implicando ponderação de excipientes e substância(s) activa(s), de forma a encontrar formulações estáveis, seguras e eficazes, adaptadas a uma determinada faixa etária como é o da pediatria.

Pretende ser do âmbito destes trabalho demonstrar a dificuldade inerente à produção de manipulados estáveis, como é o caso do hidrato de cloral para pediatria.

Palavras-chave: medicamentos manipulados, estabilidade de medicamentos manipulados, medicamentos pediátricos, crianças, regulamentação de medicamentos.

Abstract

Currently there are many medications that are being used in children, with worrying consequences, without being sufficiently studied in the different paediatrics sub-populations. The recognition of this fact led specific rules in the U.S.A through the FDA (Food and drug Administration) and later in Europe through the EMEA.

Frequently, in the therapeutic paediatric there is a need to administrate active substances that are barely disposed by the industry pharmacist, under the pharmacist medical dosages that are destined for an adult, or the incapacity presented by the children, under the age of 6 years old, in swallowing solid medication, are some motives that drive the handling of drugs in paediatrics.

In these situations, the handling drugs have come to assume an attack in these various kinds of therapy for fill gaps, in these critical cases leaving the industrial produced medications. However, the trial of handling reveals itself complex and slow, implying through the active substances, in a form to find active and stable formulations that are efficient and dependable and easily adapted to the sub-populations as well as the paediatrics.

In the scope of the work, it shows the difficulty to inherent a production of manipulated medication, as in the case of chloral hydrate for paediatrics.

Agradecimentos

Eis que chegou o momento de expressar os meus sinceros agradecimentos a muitos e tantos adorados familiares e amigos – tanto aos ‘velhos’ e queridos quanto aos que se revelaram ao longo deste tempo. É com profunda gratidão que exprimo o meu sincero e sentido reconhecimento a todos aqueles que, das mais variadas formas, contribuíram para a dignificação e efectivação deste trabalho e, hoje, se congratulam com o trabalho realizado.

A Deus, agradeço enquanto viver pela força, graça, paz e saúde. Pelo grande incentivo, pelos grandes desafios e vitórias alcançadas nesta fase importante da minha vida.

Sem menosprezar ninguém dos abaixo citados, tenho que agradecer em especial aos meus pais, Fernando e Celeste, principais pilares da minha existência, por todo o seu amor, toda a sua compreensão, todo o seu carinho. Infundiram-me a confiança necessária para realizar os meus sonhos, pelas suas sábias lições de esperança; por toda a força interior que sempre me transmitiram. São hoje responsáveis por eu ser quem sou e estar onde estou.

Ao meu marido Ribas, o amor e o carinho que eu recebo dão-me incentivo. Ilumina simplesmente cada instante da minha vida

À minha irmã Patrícia, por estar sempre perto, no coração e pelas valiosas sugestões que com certeza foram importantes para este meu trabalho.

Aos meus avós, que me falavam – com o seu ‘saber da sabedoria’ – que “a roda do tempo não volta para trás”, ensinando-me a coragem de prosseguir, fazendo o melhor possível, porque, como diziam, “tudo o que foi, é e foi, será como for”.

Ao meu Orientador da monografia, Professor Doutor Rui Morgado, destacado exímio de Tecnologia Farmacêutica, e desta forma responsabilizando-se pela descrição verdadeira do passado de Farmácia que gerações presentes e futuras deverão conhecer e acreditar, os meus sinceros agradecimentos, pela forma dedicada e paciente com que me orientou e me possibilitou um maior conhecimento.

Ao Professor Doutor Delfim que transmitiu os seus conhecimentos e experiências, dedicação e compreensão, expresso o meu maior reconhecimento e profundo respeito. Pelas sugestões, críticas e incentivos que muito valeram para elaboração e conclusão deste trabalho. Pela amizade e paciência além do crédito a mim confiado.

À Professora Doutora Carla Matos pela oportunidade de termos desenvolvido um projecto, permanecendo para mim o exemplo da pesquisadora incansável em contribuir para a ciência. Agradeço a afeição e genuína amizade demonstradas, bem como boa disposição que tornaram a nossa convivência agradável e das quais levarei ótimas recordações e exemplos para a vida.

Ao Professor Paolo Colombo, professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Parma (Itália), expresso o meu profundo agradecimento pela disponibilidade com que me recebeu e facilidades técnico-científicas concedidas no período de permanência em Parma.

Aos meus amigos da vida, Ema, Sofia, Rita e Joana. Na memória de tantas horas de partilhar a vida, com a simples palavra, o subtil silêncio ou a inacreditável loucura, a eles a minha gratidão por tanta, tanta alegria e amizade de pessoas sempre cheias de energia e atitude positiva. Obrigado.

Este trabalho é ao mesmo tempo o fim de uma etapa e o começo de outra. Não é senão um ciclo, uma porta no caminho. A todos os que me ajudaram a chegar até aqui, obrigado.

Talvez este trabalho seja o resultado mais visível desse processo de construção no meio de uma conjugação de afectos e amizades. Dessa forma, dando continuidade à história, dedico algumas palavras àqueles que dela fazem parte directa ou indirectamente ou, ainda, pelo facto de simplesmente existirem.

ÍNDICE	Página
Índice de Figuras	IV
Índice de Tabelas	V
Índice de Abreviaturas	VII

I. PARTE

1.Introdução	2
1.1 Medicamentos Manipulados.....	3
1.2 Medicamentos Manipulados em Pediadria – Situação Actual	3
1.3 Experiência num hospital materno-infantil	5
1.4 Regulamentação sobre medicamentos de uso pediátrico	6

II. PARTE

1.Manipulados	9
1.1 Preparação de manipulados	9
1.2 Manipulação de fármacos.....	9
1.2.1 Biodisponibilidade.....	11
1.2.2 Estabilidade dos manipulados	11
1.2.2.1 Substância (s) activa (s).....	12
1.2.2.2 Excipientes.....	12
1.2.2.3 Parâmetros de estabilidade dos manipulados	13

1.2.2.4 Embalagem/Armazenamento	17
1.2.2.5 Prazo de validade.....	18
1.3 Manipulação como terapêutica especial	19
2 Aspectos farmacocinéticos em crianças	20
2.1 Necessidades específicas das sub-populações pediátricas.....	20
2.2 Absorção	23
2.2.1 Absorção Oral.....	24
2.2.2 Absorção Intramuscular.....	28
2.2.3 Absorção Tópica.....	28
2.2.4 Absorção Rectal.....	28
2.2.5 Absorção Pulmonar	29
2.3 Distribuição	29
2.3.1 Composição total em água e gordura	29
2.3.2 Concentração de proteínas plasmáticas	32
2.4 Biotransformação.....	33
2.5 Eliminação.....	34
3. Porquê medicamentos em pediatria?	36
3.1 Terapêutica pediátrica “ <i>off label</i> ”	36
3.2 “Step by Step”	38
3.2.1 Formulações Extemporâneas.....	39
3.3 Manipulação de medicamentos em alguns hospitais europeus	43
3.4 Manipulação de formas farmacêuticas pediátricas.....	46
3.4.1 Principais vias de administração e formas farmacêuticas	48
3.4.1.1 Administração Oral	49
3.4.1.1.1 Formas farmacêuticas orais líquidas	50
3.4.1.1.2 Formas farmacêuticas orais sólidas	52
3.4.1.2 Administração Rectal	54

3.4.1.3 Administração de Injectáveis	56
3.4.1.3.1 Administração Endovenosa	57
3.4.1.3.2 Administração Intramuscular	58
3.4.1.3.3 Administração Subcutânea	58
3.4.1.4 Administração Pulmonar	59
3.4.1.5 Administração Nasal	60
3.4.1.6 Administração Transdérmica.....	60
3.4.2 Dosagem	61
3.4.3 Substância Activa	63
3.4.4 Excipientes mais habituais na formulação pediátrica.....	64
3.5 Hidrato de Cloral	68
3.5.1 Indicações terapêuticas	68
3.5.2 Mecanismo de acção.....	69
3.5.3 Interações Medicamentosas	69
3.5.4 Farmacocinética.....	69
3.5.5 Estabilidade das formulações de Hidrato de Cloral.....	70
3.6 Conclusão	72

III. PARTE

Conclusão e Perspectivas Futuras	75
--	----

IV. PARTE

Referências bibliográficas	78
----------------------------------	----

Índice de Figuras

Figura 1 Ordem pela qual as alternativas de preparação de manipulados devem ser ponderadas	10
Figura 2 Dispensa de formulações líquidas	40
Figura 3 Opções farmacêuticas na administração de medicamentos em pediatria	41

Índice de Tabelas

Tabela I Reacções adversas causadas por alguns excipientes.....	12
Tabela II Parâmetros de estabilidade das preparações.....	13
Tabela III Alguns ensaios de controlo de qualidade a serem efectuados para cada forma farmacêutica.....	15
Tabela IV Algumas alterações físicas indicadoras de instabilidade para as formas farmacêuticas, que podem ser verificadas por análise visual	16
Tabela V Prazos de validade para manipulados não estéreis armazenados em embalagens fechadas, resistentes à luz, e conservados em condições controladas	19
Tabela VI Classificações da população pediátrica adoptadas pela FDA e pela EMEA segundo diferenças fisiológicas do ser humano no processo de maturação	22
Tabela VII Terminologia usada nos pacientes pediátricos , atendendo ao peso, idade e data de nascimento	23
Tabela VIII Factores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos..	25
Tabela IX Factores físico-químicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos	27
Tabela X Factores que influenciam a distribuição dos fármacos	30
Tabela XI Distribuição hídrica nos compartimentos corporais	31
Tabela XII Volume de distribuição de fármacos utilizados frequentemente em pediatria	32
Tabela XIII Preparações extemporâneas orais (cápsulas).....	44
Tabela XIV Preparações líquidas orais que integram o Formulário Português	42
Tabela XV Preparações extemporâneas orais líquidas.....	44
Tabela XVI Preparações extemporâneas orais (pós).....	45

Tabela XVII Apresentações mais usadas em pediatria segundo a idade	50
Tabela XVIII Volumes máximos de fluidos intravenosos administrados à população pediátrica segundo o peso.....	57
Tabela XIX Exemplos de substâncias activas cujas preparações líquidas para uso oral não se encontram disponíveis no mercado português	62
Tabela XX Excipientes e reacções adversas em pediatria.....	64

Índice de Abreviaturas

FDA- Food and Drug Administration	
FGP- Formulário Galénico Português	
MC- Manteiga de Cacau.....	
PEG”s- Polietilenoglicóis	
HC- Hidrato de Cloral	
EMA - Agência Europeia do Medicamento.....	
m.a.p- material de acondicionamento primário	
EV - endovenosa.....	
SNC – Sistema Nervoso Central	
IM - intramuscular	
SC – subcutânea	
Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde	

I. PARTE

1. Introdução

Numa época em que impera a industrialização massiva poderá ser paradoxal o interesse pelos medicamentos cuja preparação é realizada em pequena escala, quer nas farmácias comunitárias, quer nas farmácias hospitalares.

A realidade, contudo, aponta para que estas preparações - globalmente designadas medicamentos manipulados - continuem a ocupar um lugar importante no contexto da terapêutica medicamentosa contemporânea na generalidade dos países desenvolvidos (Farinha *et al*, 2005; Barbosa *et al*, 2001). Persistem, de facto, razões para que se continue a preparar estes medicamentos, que em muitas situações constituem alternativas terapêuticas vantajosas relativamente aos medicamentos produzidos em escala industrial. Os medicamentos manipulados são definidos como medicamentos preparados de forma individualizada, muitas vezes para grupos populacionais com características especiais para os quais os medicamentos comerciais não se encontram adequados (Farinha *et al*, 2005).

Por definição, estabelecida nos DL 90/2004 de 20 Abril e 95/2004 de 22 de Abril, “um preparado oficial é um medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, numa farmácia comunitária ou nos serviços hospitalares, destinado a ser dispensado directamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço. Fórmula magistral é todo o medicamento preparado nos já referidos locais, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado e segundo as normas técnicas e científicas da “arte” do farmacêutico que devem garantir qualidade, segurança e eficácia em termos físicos, químicos e microbiológicos”. Estes medicamentos podem ser objecto de preparação antecipada, desde que constem de lista aprovada pelo Infarmed, assumam a forma de preparação múltipla e sejam distribuídos em embalagens para dose única (Farinha *et al*, 2005).

A preparação de medicamentos manipulados ressurgiu nos últimos anos, em parte devido ao aumento da esperança média de vida, à evolução dos cuidados de saúde e ao aparecimento de novas patologias, o que pode conduzir à necessidade de manipulação de fármacos, de forma a colmatar lacunas terapêuticas, em alguns casos críticas, deixadas pelos medicamentos produzidos industrialmente (Farinha *et al*, 2002).

1.1 Medicamentos manipulados

O recurso à manipulação permite a preparação de medicamentos adaptados ao perfil fisiopatológico do doente. São medicamentos que muitas vezes proporcionam alternativas terapêuticas com vantagens do ponto de vista farmacoeconómico e preenchem nichos de mercado que a escala industrial por razões economicistas não consegue colmatar, já que existem substâncias com actividade terapêutica comprovada que são retiradas do mercado por iniciativa do laboratório (Farinha *et al*,2005).

A maioria das substâncias que estão aprovadas em determinadas especialidades farmacêuticas existem no mercado apenas em algumas dosagens e em formas galénicas específicas que não permitem a utilização por alguns grupos populacionais com características especiais, nomeadamente em geriatria, pediatria, oncologia e em doentes com dificuldade de deglutição. A preparação de manipulados permite ainda, a associação de substâncias não disponível no mercado, muito útil em dermatologia, sempre que o perfil farmacoterapêutico o justifique, a utilização de fármacos cuja comercialização não é efectuada no país, como é o caso do hidrato de cloral, ou cuja forma farmacêutica pretendida, não seja produzida pela indústria farmacêutica, sendo exemplo a solução de captopril (Farinha *et al*,2002).

Deste modo, a preparação de medicamentos de forma individualizada, como necessidade terapêutica, assume grande importância para a qual os medicamentos comerciais não se encontram adequados e, sendo uma realidade nos serviços farmacêuticos, torna-se fundamental garantir a sua qualidade (Farinha *et al*,2005).

1.2 Medicamentos manipulados em pediatria – Situação Actual

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) cerca de 80% do total dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos incluem-se numa das seguintes categorias: ou não se destinam a ser utilizados na pediatria, ou contém informação incompleta em relação a este grupo etário. Porém, essa falta de indicação não significa necessariamente que o medicamento seja ineficaz, perigoso ou contra-indicado para utilização em crianças (Duarte,2006; http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/cooperation_int.htm).

Cerca de 50% a 75% dos medicamentos utilizados, nos Estados Unidos em pediatria, não foram avaliados adequadamente em relação ao grupo etário que são utilizados (Barbosa *et al*,2001; Duarte,2006; Permanand *et al*,2007).

Segundo a *European Network for Drug Investigation in Children*, através da proposta de regulamento aprovada pelo Parlamento Europeu, em 2/3 da população pediátrica são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas para uso pediátrico ou não foram objecto de ensaio. Os dados disponíveis permitem concluir que a situação é muito idêntica na União Europeia, por exemplo num estudo realizado na Holanda, 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas com um ou mais medicamentos não aprovados para pediatria (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005;Barbosa *et al*,2001;Duarte,2006;Permanand *et al*,2007).

Em Portugal, embora sem dados publicados, prevê-se que a situação seja semelhante à dos restantes países europeus, como semelhantes são os processos e procedimentos de autorização de introdução no mercado, não existindo qualquer especificidade a nível regulamentar, em relação aos medicamentos para uso pediátrico.Estes factos reflectem apenas “ a ponta do iceberg”, já que actualmente esta prática se tornou banal em pediatria (Barbosa *et al*,2001;Duarte,2006;Permanand *et al*,2007).

A razão principal desta situação prende-se com questões de ordem económica, porque se trata de um mercado reduzido - a população pediátrica representa apenas cerca de 20% da população europeia - muito embora tenha a ver com os elevados riscos associados aos ensaios pediátricos. Acresce a esta situação o facto da população pediátrica na Europa ser uma população saudável(www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm;Permanand *et al*,2007).

A reduzida dimensão do mercado torna o desenvolvimento de medicamentos em pediatria ainda menos apetecível para a indústria farmacêutica, sentindo-se esta pouco “estimulada” a realizar esforços para melhorar a situação. Deste modo, a indústria farmacêutica tem sido relutante em investir no desenvolvimento de tratamentos específicos em pediatria, ou em adaptar os medicamentos existentes, de forma a ir ao encontro das necessidades da população pediátrica(EMEA/CHMP/PEG/194810/2005;www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm; Permanand *et al*,2007).

Para além da falta de medicamentos aprovados com indicação para uso nos diferentes grupos da população pediátrica, existem outros problemas com a farmacoterapia:

- *falta de formulações adequadas*. Muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis

em formas de dosagens sólidas formuladas para adultos e que não podem ser facilmente reformuláveis. O uso de comprimidos ou cápsulas para a preparação de formulações líquidas adequadas para pediatria é um risco na ausência de informações sobre a estabilidade físico-química e microbiológica e a biodisponibilidade;

- *falta de medicamentos com concentrações adequadas*. Grande parte dos medicamentos que estão comercializados em formulações líquidas só existem em concentrações inadequadas para uma medição rigorosa de pequenos volumes correspondentes à dose requerida para pediatria, o que obriga a diluição dessas preparações podendo originar graves erros de medicação. Por outro lado, relativamente às concentrações de medicamentos orais e injectáveis, tem de se ter em consideração a sua osmolaridade para evitar efeitos adversos relacionados com a hiperosmolaridade a nível do trato gastrointestinal e no local de injeção (flebitis);

- *excipientes não referidos e/ou indesejáveis nos medicamentos*. Existem especialidades farmacêuticas que contêm na sua formulação excipientes não referidos ou indesejáveis em pediatria. Alguns desses excipientes como, por exemplo, álcool benzílico, fenol, propilenoglicol, sulfitos, etc, são referidos como causadores de efeitos adversos em pediatria (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>; Permanand et al,2007).

1.3 Experiência num hospital materno-infantil

Nos serviços Farmacêuticos de um hospital materno-infantil em que a área pediátrica representa uma fracção dominante, os problemas relacionados com a terapêutica farmacológica são uma constante diária da actividade farmacêutica (Barbosa,2001;Duarte,2006;Permanand et al,2007).

Para tentar solucionar estes problemas recorre-se a:

- fraccionamento das formas farmacêuticas sólidas e preparação de papéis medicamentosos;
- preparação de formulações líquidas orais a partir de especialidades farmacêuticas devidamente suportadas por estudos de estabilidade físico-química e microbiológica;
- diluição das formas líquidas injectáveis;
- importação directa de medicamentos não comercializados em Portugal;
- utilização de medicamentos “orfãos”;
- utilização de medicamentos sem aprovação em pediatria (uso *off label*) desde que esteja documentado o seu uso ou não haja alternativas terapêuticas

(Barbosa,2001;Duarte,2006;Permanand et al,2007).

1.4 Regulamentação sobre medicamentos de uso pediátrico

Chegou-se finalmente à conclusão que as crianças constituem um grupo vulnerável, distinto da população adulta. Desta forma, reconheceu-se que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças deve ser encorajada e enquadrada em termos legislativos (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

Durante anos não houve incentivos à indústria farmacêutica para investigação e desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico. Uma vez que é um mercado relativamente pequeno, os elevados custos de desenvolvimento e produção limitavam a actividade da indústria nesta área (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

É importante aumentar a informação sobre o uso de medicamentos em pediatria, pois uma maior disponibilidade da informação pode contribuir para aumentar o seu uso eficaz e seguro.

Em 2001, entrou em vigor nos Estados Unidos, Japão e Europa a International Conference Harmonization (ICH) Guidance for Industry: Clinical Investigation of Medicinal Products in Paediatric Population. Em 2002 a Comissão Europeia publicou um documento de consulta “Better Medicines for Children”, alertando para a necessidade de medicamentos adequados ao uso pediátrico. Em 2004 a Comissão Europeia adoptou a proposta “Regulation of the European Parliament and Council on Medicinal products for paediatric use” que requer a realização de estudos pediátricos para fármacos com possível utilização por crianças. Mais recentemente, com o Regulamento Europeu nº1901/2006 de 12 de Dezembro, foram criadas medidas que facilitam o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico. Este regulamento incentiva as empresas a apresentarem para os seus produtos um plano de investigação pediátrico, prolongando o tempo de patente desses produtos (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005;www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm; http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/cooperation_int.htm)

Neste sentido já foram tomadas algumas iniciativas a nível europeu:

- *EudraCT*- base de dados de ensaios clínicos criada pela directiva comunitária relativa aos

ensaios clínicos, que é fonte de referência para a informação sobre todos os estudos pediátricos em curso ou já concluídos, realizados tanto na Comunidade Europeia como em países terceiros;

- Iniciativas previstas na proposta de regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu relativas a medicamentos para uso pediátrico:

Rede europeia- criação pela EMEA de uma rede europeia de redes nacionais e europeias, investigadores e centros com conhecimentos e experiência específicos em matéria de realização de estudos na população pediátrica;

Inventário de necessidades terapêuticas da população em idade pediátrica- elaborado pelo Comité Pediátrico. Embora a indústria farmacêutica esteja actualmente sob alguma pressão para efectuar ensaios clínicos em pediatria, muitos dos dados publicados têm resultado do esforço individual dos investigadores(emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm)

Com estas medidas regulamentares bastante promissoras, espera-se que as crianças tenham um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas e que sejam tratadas com medicamentos eficazes, na dose adequada e isentos de riscos. Desta forma, antecipa-se um ganho real de benefícios na saúde pública, traduzido na diminuição da morbilidade e mortalidade infantil (Duarte,2006;Permanand et al,2007).

Apesar das medidas legislativas e regulamentares que têm sido implementadas, dos incentivos e das experiências criadas, as dificuldades relacionadas com a terapêutica farmacológica dos doentes pediátricos ainda continuam a ser um problema na prática diária dos farmacêuticos. Para resolução destes problemas, uma das actividades importantes dos farmacêuticos consiste em seleccionar e coligir dados sobre a experiência clínica dos novos medicamentos para pediatria sobre formulações extemporâneas de medicamentos adaptados à população pediátrica(www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/19481005en.pdf; Duarte,2006; Permanand et al,2007).

II. PARTE

1. Manipulados

1.1 Preparação de manipulados

A preparação de manipulados deve ter por base as boas práticas de manipulação estipuladas pela Portaria nº 594/2004 de 2 Junho, que incidem sobre oito vertentes essenciais: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, manipulação, materiais de embalagem, controlo de qualidade e de rotulagem (Farinha *et al*,2005). Este trabalho incidirá mais especificamente sobre a manipulação e qualidade dos medicamentos manipulados.

As preparações officinais são efectuadas segundo procedimentos padronizados, inscritos no formulário ou farmacopeia, cujo processo de produção, controlo de qualidade e estabilidade farmacêutica foram alvo de estudos exaustivos de validação, eficácia e aplicação clínica (Farinha *et al*,2005).

No que respeita às fórmulas magistrais, cabe ao farmacêutico avaliar a sua adequabilidade do ponto de vista galénico, bem como a via de administração pretendida tentando sempre garantir a qualidade e estabilidade farmacêutica (Farinha *et al*,2005).

Actualmente a preparação de manipulados pode traduzir-se em:

- preparação de uma forma farmacêutica como uma suspensão, pomada, solução ou outra;
- conversão de uma forma farmacêutica em outra, por exemplo, endovenosa para oral;
- modificação da dosagem de uma forma farmacêutica com alteração ou não da forma - farmacêutica, por exemplo, preparação de um manipulado para uso pediátrico a partir de um medicamento com uma dosagem para adultos;
- preparação de soluções de alimentação parentérica (Farinha *et al*,2002).

O crescente recurso à manipulação de fármacos, observado nos últimos anos, tem conduzido a um aumento na preocupação com a padronização dos protocolos de preparação dos manipulados, visando o aumento da qualidade final da preparação farmacêutica (Farinha *et al*,2002).

1.2 Manipulação de fármacos

O recurso à manipulação de fármacos deve surgir apenas quando as alternativas terapêuticas adaptadas ao perfil fisiopatológico do doente, no que respeita a formas farmacêuticas, dosagens ou fármacos, não se encontram disponíveis comercialmente (Barbosa,2001).

De acordo com recomendações internacionais, sempre que a substância activa proposta não

possua uma forma farmacêutica adequada ao quadro clínico do doente, o primeiro passo é o estudo de uma terapêutica alternativa. Quando não existe alternativa à substância activa, dosagem e/ou forma farmacêutica adequada ao doente; deve verificar-se a existência de fórmula descrita nos formulários, para a substância activa em questão. Desta forma, efectua-se a preparação de um medicamento manipulado tendo por base a literatura de referência, que em 90% dos casos, se revela estável e seguro (Mendez *et al*,2006;Glass *et al*,2006).

A inexistência de uma fórmula de preparação descrita na bibliografia de referência implica que o farmacêutico, conhecedor por excelência do medicamento, aplique os seus conhecimentos multidisciplinares de forma a compreender a informação científica disponível em Farmacopeias ou outras referências bibliográficas farmacêuticas, de forma a identificar as características farmacológicas, galénicas e físico-químicas das substâncias activas e excipientes a utilizar, para que seja possível efectuar a preparação de um medicamento manipulado seguro e eficaz. É possível a utilização de formas farmacêuticas disponíveis comercialmente. Contudo, esta pode revelar alguns riscos tanto para o doente como para os profissionais de saúde, nomeadamente no que respeita à toxicidade (pulverização de fármacos citotóxicos), efeitos adversos indesejáveis por libertação de doses superiores à dose terapêutica (formas de libertação prolongada) ou diminuição da estabilidade do fármaco (Glass *et al*,2006). A figura nº1 sugere a ordem pela qual o processo de preparação de um manipulado deve ser executado.

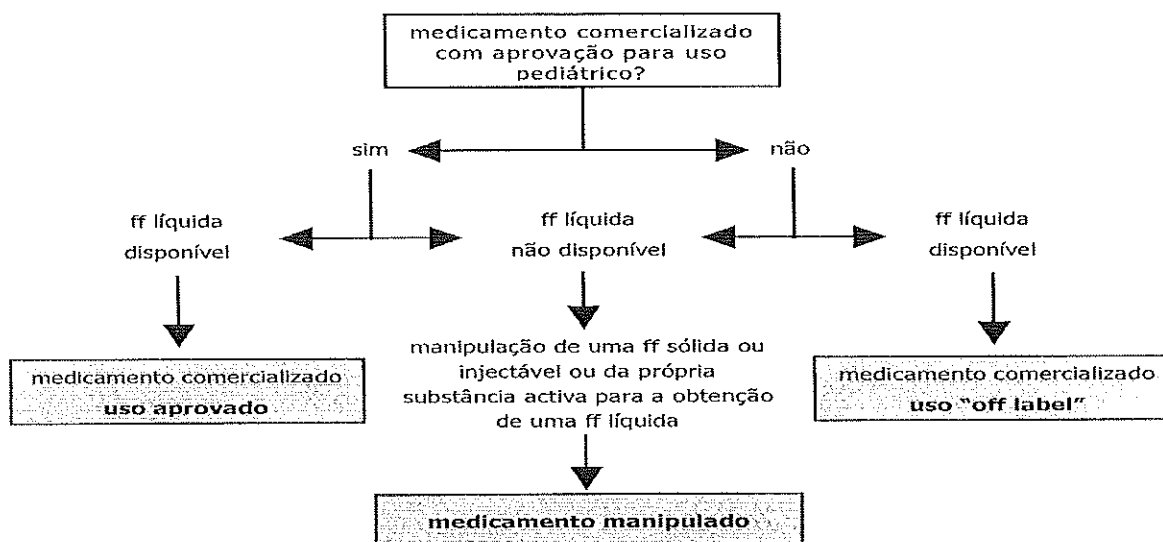


Figura nº 1: ordem pela qual as alternativas de preparação de manipulados devem ser executadas.

A manipulação de fármacos, com vista à adaptação das formulações às necessidades específicas dos pacientes, representa um desafio no desenvolvimento de formulações, relacionado com a biodisponibilidade e estabilidade do medicamento manipulado (adaptado Glass *et al*,2006).

1.2.1 Biodisponibilidade

Os medicamentos após administração, sofrem processos de biotransformação que podem ser alterados caso a forma farmacêutica original seja modificada (Breitkreutz *et al*,2007).

A biodisponibilidade de um fármaco corresponde à velocidade e extensão com que a substância activa atinge a circulação sistémica e pode ser afectada por factores farmacêuticos ou biológicos. Alterações na biodisponibilidade podem provocar alterações na farmacodinâmica, nomeadamente no início, duração ou intensidade do efeito terapêutico e toxicidade do fármaco (Breitkreutz *et al*,2007).

Os factores farmacêuticos relevantes na biodisponibilidade das formas farmacêuticas são o tipo de formulação, natureza dos excipientes e as propriedades físico-químicas da substância activa, entre as quais a superfície das partículas, o grau de compressão, a hidro ou lipossolubilidade da substância activa. Os factores fisiológicos como o equilíbrio electrolítico ou a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção do fármaco, nomeadamente a motilidade gastrintestinal, podem também afectar a biodisponibilidade das formas farmacêuticas (Johnson,2008 ;Breitkreutz *et al*,2007;<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>) .

1.2.2 Estabilidade dos manipulados

De modo a atingir a estabilidade do medicamento manipulado, todo o processo de manipulação de um fármaco, desde a escolha dos componentes (substância activa e excipientes), a avaliação da estabilidade, a embalagem, a armazenagem e o prazo de validade devem ser alvo de reflexão (Farinha *et al*,2005).

1.2.2.1 Substância(s) activa(s)

No que respeita à(s) substância(s) activa(s), devem ser estudadas as características físico-químicas de forma a identificar possíveis incompatibilidades com os outros componentes da formulação (Johnson,2008;Breitkreutz *et al*,2007).

1.2.2.2 Excipiente(s)

Os excipientes farmacêuticos devem ser “inactivos” e seguros para uso humano. No entanto, alguns excipientes podem desencadear reacções adversas, principalmente nas sub-populações pediátrica e geriátrica (Tabela I) (Johnson,2008;Breitkreutz *et al*,2007)

Tabela I: Reacções adversas causadas por alguns excipientes (adaptado de Breitkreutz *et al*,2007).

Excipiente	Administração	Reacção Adversa
Doentes com idade inferior a 6 meses		
Etanol	Oral, parentérico	Neurotoxicidade
Polissorbato 20 e 80	Parentérico	Falha renal e hepática
Doentes hipersensíveis		
Parabenos	Oral, parentérico	Alergias, dermatite de contacto
Ácido sórbico	Tópico	Dermatite de contacto (raro)
Sulfitos	Oral, parentérico	Crises de asma, “rashes” e perturbações abdominais
Doentes com alterações metabólicas		
Aspartame	Oral	Fenilcetonúria
Frutose	Oral, parentérico	Intolerância hereditária à frutose

Deste modo, é necessário ponderar qual o excipiente, assim como a concentração mais adequada ao doente, de forma a evitar reacções adversas (Johnson,2008;Breitkreutz *et al*,2007).

1.2.2.3 Parâmetros de estabilidade dos manipulados

A estabilidade de uma preparação pode ser avaliada em termos químicos, físicos e/ou farmacotécnicos, microbiológicos, terapêuticos ou toxicológicos (Tabela II) (Farinha *et al*,2002).

Tabela II: Parâmetros de estabilidade das preparações (adaptado de Farinha *et al*,2002).

Parâmetro de estabilidade	Descrição
Química	Avaliação do teor e da alteração da(s) substância(s) activa(s), garantindo que estas formulações se encontram dentro dos limites de qualidade requeridos.
Físicas e/ou Farmacotécnicas	Garante as características originais, como aspecto, sabor, uniformidade, dissolução ou suspensabilidade.
Microbiológica	Garante a esterilidade ou resistência ao crescimento microbiológico na preparação
Terapêutica	Avalia a capacidade da acção terapêutica desejada, o que está relacionado com a estabilidade física e química
Toxicológica	Avalia os níveis toxicológicos da preparação, nomeadamente quanto ao aumento do teor dos produtos de degradação.

Através do estudo das propriedades físico-químicas da substância activa é possível determinar quais os excipientes mais adequados para minimizar efeitos de factores como o pH, temperatura, solventes utilizados na formulação, exposição à luz e ao ar (oxigénio e dióxido de carbono), humidade, tamanho da partícula e outros como a constante dielétrica ou força iónica (Farinha *et al*,2002).

A estabilidade da preparação pode ser influenciada pelo pH final das formulações, uma vez que muitos fármacos podem sofrer reacções de inactivação caso o pH do meio não lhes seja favorável, como por exemplo, o omeprazol. Como forma de colmatar este factor de instabilidade poderá ser possível a utilização de um tampão para garantir um pH favorável à estabilidade final da preparação (Farinha *et al*,2002).

As formulações líquidas implicam a escolha de um veículo adequado á substância activa e excipientes para potenciar a estabilidade final da formulação. Antes da preparação de uma

formulação líquida deve ser analisada a compatibilidade da substância activa com o meio líquido, uma vez que a presença de água pode provocar hidrólise da substância activa.

As substâncias activas podem ser susceptíveis à exposição ao ar, nomeadamente oxigénio e dióxido de carbono. A exposição ao ar pode conduzir a fenómenos de oxidação, por parte do oxigénio, ou à formação de carbonatos, por exposição ao dióxido de carbono. Para evitar a acção do ar, poderá ser necessário adicionar um antioxidante à preparação, ou garantir o enchimento máximo do recipiente de armazenagem, minimizando a exposição do fármaco ao oxigénio ou ao dióxido de carbono (Farinha *et al*,2002).

A exposição à luz solar é outro factor que afecta a estabilidade da preparação. A luz poderá fornecer energia de activação suficiente para que reacções de degradação ocorram; como forma de evitar a penetração da luz nas preparações é comum a utilização de recipientes resistentes à luz ou envolver o recipiente em papel opaco às radiações luminosas (Farinha *et al*,2002).

A estabilidade das preparações poderá ainda ser afectada por fenómenos físicos de formação de polimorfismo, cristalização, vaporização e absorção que podem comprometer a estabilidade das preparações (Farinha *et al*,2002).

Algumas substâncias apresentam polimorfismo, cristalizando sob diferentes formas, podendo conduzir a diferenças na sua solubilidade, compressibilidade ou ponto de fusão, interferindo com a biodisponibilidade do fármaco. De forma a evitar a formação de formas polimórficas é essencial identificar os factores que as podem potenciar, como por exemplo, as rápidas mudanças de temperatura, evitando-as (Farinha *et al*,2002).

Os processos de cristalização ocorrem facilmente com os ciclos de flutuação da temperatura. Podem provocar uma diminuição do tamanho dos cristais mais pequenos e um aumento da proporção de cristais maiores, o que também se pode traduzir em alterações da biodisponibilidade dos fármacos. Mais uma vez, revela-se essencial adequar a temperatura da preparação e da armazenagem às características dos excipientes e substância(s) activa(s) da formulação (Farinha *et al*,2002).

O aumento da temperatura conduz ainda a um aumento da velocidade de degradação, duas a

três vezes por cada acréscimo de 10°C, o que se pode traduzir numa volatilização da(s) substância(s) activa(s), resultando dosagens subterapêuticas, ou do veículo, conduzindo a doses que ultrapassam a dose terapêutica. Mais uma vez, o conhecimento das características do fármaco é fulcral na determinação da temperatura de armazenamento ideal (Farinha *et al*,2002).

A estabilidade microbiológica é um factor muito importante, quer para fórmulas estéreis, onde o crescimento microbiológico impede a sua administração, quer para fórmulas não estéreis, onde o crescimento de determinadas estirpes microbiológicas pode representar risco patológico ou de estabilidade físico-química (Johnson,2008;Breitkreutz *et al*,2007).

A contaminação e subsequente crescimento microbiológico numa preparação farmacêutica poderão ser observados através da turvação da preparação, podendo mesmo alterar o paladar ou o aspecto da formulação. A contaminação microbiológica pode ocorrer durante o processo de preparação, motivo pelo qual as boas práticas de fabrico devem ser garantidas, nomeadamente através da utilização de equipamento lavado e de água estéril. A utilização de conservantes é uma hipótese válida para evitar a proliferação microbiana (<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>).

De acordo com as boas práticas de manipulação para garantir a qualidade do manipulado, é necessário efectuar ensaios de controlo de qualidade como os que constam da Tabela III. Contudo, é de igual forma importante efectuar uma observação periódica dos manipulados desde a sua preparação até à sua administração ao doente, de forma a detectar algumas formas de instabilidade das formas farmacêuticas (Farinha *et al*,2005).

Tabela III: Alguns ensaios de controlo de qualidade a serem efectuados para cada forma farmacêutica (adaptado de Farinha *et al*,2005).

Forma farmacêutica	Ensaio
Formas sólidas	Uniformidade de massa
Semi-sólidas	pH
Soluções não estéreis	Transparência; pH
Soluções estéreis	Partículas em suspensão, pH, fecho de ampolas, doseamento, esterilidade.

No que respeita à estabilidade terapêutica e toxicológica estas podem ser alteradas por processos químicos, físicos ou microbiológicos. Para garantir a estabilidade das formulações nestes dois campos recorre-se a métodos analíticos, como cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). A Tabela IV apresenta algumas alterações físicas indicadoras de instabilidade para as formas farmacêuticas, que podem ser verificadas por observação visual (Farinha *et al*,2002).

Tabela IV: Algumas alterações físicas indicadoras de instabilidade para as formas farmacêuticas que podem ser verificadas por análise visual (adaptado de Farinha *et al*,2005).

Forma Farmacêutica	Alterações
Cápsulas	Alteração na consistência física e aparência, com endurecimento ou amolecimento, descoloração, expansão ou distorção.
Pós	Aglomerção ou descoloração; o relaxamento de pressão na abertura pode indicar degradação bacteriana.
Soluções/elixires e xaropes	Precipitação, descoloração, nebulosidade, formação de gás (pode indicar crescimento microbiológico).
Emulsões	Floculação, formação de creme, coalescência e separação de fases, inversão de fases.
Suspensões	Sedimentação, crescimento de cristais, redispersibilidade alterada.
Pomadas	Alteração da consistência, separação de fases, formação de grânulos, estratificação.
Crems	Quebra da emulsão, aparecimento de cristais, perda de água, crescimento microbiano.
Supositórios	Amolecimento excessivo, secagem, endurecimento, enrugamento, aparecimento de mancha oleosa no material de acondicionamento.
Geles	Contração, separação de líquido, descoloração, contaminação microbiológica.

Pastilhas	Endurecimento ou amolecimento, descoloração, crescimento microbiológico.
Produtos estéreis	Descoloração, endurecimento, precipitação e desenvolvimento microbiano

1.2.2.4 Embalagem/armazenamento

Como qualquer medicamento, os medicamentos manipulados são embalados em recipientes próprios e adequados às suas características (Tavares,2005).

O acondicionamento efectua-se em material de acondicionamento primário (m.a.p.) que contacta directamente com a preparação, podendo este ser de vidro, plástico, metal ou papel; pode ainda ser utilizado material de acondicionamento secundário, onde se introduzem os materiais de acondicionamento primário, podendo este ser de cartão, plástico ou metal (Tavares,2005).

Deste modo, a função do m.a.p. é garantir que as características galénicas e físico-químicas do manipulado se mantenham de acordo com as especificações estabelecidas aquando do processo de validação da formulação, possibilitando ainda o acondicionamento do manipulado na quantidade necessária para cumprir a terapêutica, protegendo-o contra efeitos adversos ambientais (luz, humidade, variações de temperatura), contaminações microbiológicas, danos mecânicos (quebras ou derrames) e permite fornecer informações relativas ao manipulado (Tavares,2005).

O m.a.p. necessita de ser inerte, estável e adequado à utilização (peso, tamanho, processo de abrir e fechar). A importância da escolha dos recipientes reside no facto de poderem existir interacções entre medicamento manipulado e recipiente, dos quais pode resultar a cedência de componentes do recipiente para a preparação; libertação de partículas visíveis ou não visíveis do recipiente para a preparação, absorções (incorporação no recipiente) ou adsorções (ligação sobre a face de contacto) de componentes da preparação pelo recipiente, reacções químicas entre componentes da preparação e o recipiente, degradação do material do recipiente pelo contacto com a preparação ou, ainda, influência do processo de manipulação sobre o recipiente (por exemplo quando se realiza esterilização). Mais uma vez, estes fenómenos podem colocar em causa a estabilidade do manipulado (Tavares,2005).

Os fenómenos de absorção do fármaco ou dos excipientes podem conduzir a uma alteração do teor de substância activa disponível para administração. Este fenómeno pode ocorrer ao nível dos tubos, seringas, filtros ou outros recipientes, apresentando elevada relevância no caso de substâncias activas cujas dosagens terapêuticas são muito baixas. Este problema poderá ser colmatado ao ser efectuado um pré-tratamento com silicone dos equipamentos e recipientes (Farinha *et al*, 2005).

As próprias características do recipiente devem ser tidas em consideração no processo de escolha dos recipientes. Por exemplo, podem ocorrer alterações na estrutura que permitam a permeabilidade a gases, vapores ou líquidos através dos recipientes podendo ocasionar processos de oxidação e hidrólise do medicamento manipulado; outra situação é a perda de rigidez (no caso do vidro) ou da flexibilidade (no caso dos plásticos e elastómeros) podendo conduzir a fracturas no material com derrame do conteúdo ou possibilidade de contaminação exterior. A perda de opacidade ou resistência à luz é outro dos problemas que os recipientes não devem apresentar, pois comprometem a estabilidade dos componentes fotossensíveis que se pretende que protejam (Tavares, 2005).

No que respeita ao armazenamento, este deve ter em conta factores como humidade, temperatura e luz, estando estes adequados às necessidades específicas de cada formulação (Tavares, 2005).

1.2.2.5 Prazo de validade

A determinação do prazo de validade deve ter em consideração a natureza da substância activa e a respectiva cinética de degradação, forma farmacêutica, recipiente de acondicionamento, condições de conservação a que o manipulado será exposto, tempo esperado de terapêutica, prazo de validade de produtos comerciais semelhantes, características físico-químicas dos componentes da formulação, possibilidade de recorrer a conservantes e/ou estabilizantes e forma farmacêutica preparada (Farinha *et al*, 2002).

A pesquisa bibliográfica de pré-manipulação, poderá auxiliar na correcta determinação do prazo de validade (Farinha *et al*, 2002). Caso a informação sobre o manipulado seja limitada, os prazos máximos de validade recomendados para produtos não estéreis, armazenados em embalagens fechadas, resistentes à luz, e conservados em condições controladas, constam na Tabela V (Farinha *et al*, 2005).

Tabela V: Prazos de validade para manipulados não estéreis armazenados em embalagens fechadas, resistentes à luz, e conservados em condições controladas (adaptado de Farinha *et al*,2005).

Líquidos não aquosos e formulações sólidas
Quando o produto o «industrial» é a fonte da substância activa: o prazo de utilização não é superior a 25% do tempo que falta até à data de expiração da validade do produto de partida, ou 6 meses, escolhendo de entre os dois intervalos o mais pequeno
Formulações que contenham água
Quando preparadas a partir de formulações sólidas: o prazo de utilização não é superior a 14 dias se armazenadas no frio;
Outras formulações
O prazo de validade não é superior ao período de aplicação terapêutica, ou 30 dias, escolhendo-se o período de tempo menor.

1.3 Manipulação como terapêutica especial

A manipulação de medicamentos implica que os conceitos de segurança e de estabilidade do medicamento estejam assegurados. Contudo, o processo de manipulação de medicamentos abrange factores intrínsecos não só ao medicamento como a estabilidade na forma farmacêutica requerida, mas também ao doente e às suas necessidades específicas, como a incapacidade de deglutição de formas farmacêuticas sólidas (Johnson,2008).

A segurança e eficácia no tratamento farmacológico das crianças requer um conhecimento de uma ampla variedade de constantes mudanças na farmacocinética e uma resposta farmacológica que ocorre entre o nascimento e a fase adulta (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

Infância e adolescência são períodos de rápido crescimento e desenvolvimento. Os vários órgãos, sistemas de órgãos e enzimas que são expostos a substâncias activas e excipientes geralmente desenvolvem-se gradualmente mas em taxas diferentes. As doses são expressas

pelos diferentes grupos de idades. Logo a resposta farmacocinética e farmacodinâmica a substâncias e reacções adversas variam com a idade.(emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm)

Recém-nascidos, bebés e crianças desenvolvem gradualmente capacidades cognitivas e motoras incluindo coordenação. A sua independência dos pais ou cuidadores para a alimentação é também relevante para a capacidade de tolerar ou administrar diferentes formas de dosagens farmacêuticas. Alguns pacientes pediátricos com incapacidades podem atrasar-se dentro do grupo da sua idade(www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

Neste grupo complexo de pacientes a dose determina-se não só em função do peso e/ou superfície corporal, mas também ao grupo de idade a que pertence este paciente. O estilo de vida em crianças mais velhas e adolescentes e diferentes pressões podem afectar a “compliance”. A magnitude da dose requerida através da adolescência pode variar 100 vezes a capacidade de enfrentar formas de dosagens diferentes pode variar consideravelmente. Portanto, se os medicamentos são para serem tomados em todos os grupos, a taxa de diferentes formas de dosagem pode ser avaliada providenciando diferentes concentrações para permitir um doseamento simples, seguro e exacto. (emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm)

Os capítulos seguintes visam demonstrar a necessidade e a dificuldade de adaptação terapêutica, através da manipulação de fármacos em terapêuticas especiais, como na pediatria.

2. Aspectos farmacocinéticos em crianças

A farmacocinética é a parte 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 de dosagem dos medicamentos e, também, compreender as implicações das mudanças fisiológicas que ocorrem nas crianças e a sua repercussão na terapêutica (Herrera *et al*,2007; Balboa *et al*,2004).

2.1 Necessidades específicas das sub-populações pediátricas

As crianças não podem ser consideradas adultos em miniatura, pelo que as doses a adoptar na farmacoterapia pediátrica, bem como a posologia, não devem ser determinadas com base

numa simples proporção de peso corporal das crianças relativamente aos adultos (Standing *et al*,2005;Nunn *et al*,2005).

A criança apresenta variações relativamente ao adulto na composição corporal (compartimentos líquidos, massa muscular, tecido adiposo, etc.); no entanto, o desenvolvimento dos seus órgãos e funções, imaturas em criança, segue diferentes cronologias. Segundo as diferenças fisiológicas do ser humano no processo de maturação, desde o momento do nascimento até à puberdade, e atendendo às diferenças no comportamento dos fármacos nas diversas fases, pode-se classificar a idade pediátrica nas várias etapas, tendo em conta que as mesmas podem variar dependendo do indivíduo (Standing *et al*,2005;Nunn *et al*,2005;www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

Com base na idade, é possível distinguir diferentes sub-populações na população pediátrica. Embora cada grupo não se apresente homogéneo, os seus elementos possuem características similares a nível de crescimento e desenvolvimento. Na tabela VI apresentam-se as classificações da população pediátrica em diferentes sub-populações, segundo a FDA e a EMEA (www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm).

Tabela VI- Classificações da população pediátrica adoptadas pela FDA e pela EMEA segundo diferenças fisiológicas do ser humano no processo de maturação (adaptado de www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm)

FDA		EMEA	
Intra-uterino	Da concepção até ao nascimento	-----	-----
Recém-nascido	Do nascimento até 1 mês	Recém-nascido	Prematuro: menos de 37 semanas de gestação Termo: 0 a 27 dias
Lactente	1 mês a 2 anos	Lactente e criança pequena	28 dias a 23 meses
Criança	2 anos ao início da puberdade	Criança	2 anos a 11 anos Pré-escolar 4-6 anos Escolar 7 anos até à puberdade
Adolescente	Da puberdade ao início da idade adulta	Adolescente	Dos 12 aos 16-18 anos

Cada faixa etária apresenta características distintas em função do grau de maturidade dos diferentes processos fisiológicos (funções digestiva, renal, hepática e cardiovascular).

É obvio que a adaptação biológica progressiva desde o nascimento até à adolescência produz uma série de modificações metabólicas, bioquímicas e fisiológicas que vão afectando os processos e mecanismos farmacodinâmicos (acesso e sensibilidade de receptores) e farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) dos medicamentos administrados por diferentes vias de acesso e incorporação ao organismo, em constante evolução até à maturidade. Assim sendo, é obrigatório efectuar adaptações terapêuticas em

função da idade em alcançar a eficácia terapêutica, minimizando a toxicidade dos fármacos (Breitkreutz *et al*, 2007;Johnson,2008)

Na terapêutica deve considerar-se diferenças relativas aos adultos, como a especial sensibilidade a determinados medicamentos, a diferente tolerância, a necessidade de dosificar os fármacos segundo a idade, o peso (tabela VII), a superfície corporal e o estado nutricional, assim como as dificuldades de algumas vias de administração de medicamentos (Herrera *et al*, 2007; Balboa *et al*, 2004).

Tabela VII – Terminologia usada nos pacientes pediátricos , atendendo ao peso, idade e data de nascimento (adaptado de Herrera *et al*, 2007).

	Expressão	Significado
Por peso	Baixo	Menor que 2,5 kg
	Muito baixo	Menor que 1,5 kg
	Extremamente baixo	Menor que 1 kg
Por idade	Idade gestacional	Número de semanas desde a última menstruação da mãe até ao nascimento
	Idade postural	Idade cronológica desde o nascimento
Por data de nascimento	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

2.2 Absorção

Causas da baixa disponibilidade

A velocidade com que se absorve um fármaco e a sua biodisponibilidade, dependem das características físico-químicas do fármaco, da forma farmacêutica, dos processos fisiológicos e das alterações patológicas devidas a doença do paciente. Contudo, podem influenciar de maneira relevante, a idade, a presença de alimento ou a administração simultânea de outros medicamentos (Bartelink *et al*,2006).

A- Factores físico-químicos

As moléculas de peso elevado e de grande tamanho atravessam as membranas com dificuldade; na troca, as moléculas não ionizadas cruzam com maior facilidade nas barreiras celulares. A relação entre o carácter ácido ou básico de uma molécula e o pH do meio influenciam a absorção dos fármacos. Existem as moléculas ionizadas de tamanho molecular pequeno que não atravessam as barreiras lipídicas. O carácter lipofílico das moléculas representado pelo coeficiente de partição octanol-água (LogP_{oct}) afecta a passagem dos fármacos pelas membranas celulares. (Bartelink *et al*,2006).

B- Factores fisiológicos

Antes de alcançar a circulação sistémica, um fármaco deve atravessar a parede intestinal, incorporar-se ao sistema porta e atravessar o fígado; em ambos locais podem ocorrer processos metabólicos. Em casos como o isoproterenol, noradrenalina e testosterona, o metabolismo hepático é tão completo que a sua biodisponibilidade é praticamente zero e por isso a sua administração oral não pode ser usada com fins terapêuticos (Bartelink *et al*,2006).

Alguns fármacos produzem metabolitos activos e as consequências terapêuticas da primeira passagem afectam significativamente a contribuição do fármaco e do metabolito para os efeitos farmacológicos que podem ser tanto desejáveis como tóxicos. Por exemplo, o ácido valpróico metaboliza-se extensamente pela via hepática, formando 13 metabolitos, alguns deles com acção terapêutica (Herrera *et al*,2007; Atienza *et al*,2003).

2.2.1 Absorção Oral

A forma mais habitual para administrar um medicamento é por uma via extravascular, particularmente a oral (natural, cómoda, fácil de usar) sempre que não haja impedimentos de força maior (vómitos, diarreias, paciente inconsciente). Os fármacos absorvem-se no tracto digestivo, quase sempre por difusão passiva. Conhecem-se um número importante de variáveis que podem influenciar o valor e a velocidade de absorção dos fármacos administrados por esta via: dependentes umas da criança (gradiente de pH, esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, superfície de absorção, função biliar, flora intestinal, presença ou ausência de alimentos, etc), outras do medicamento (propriedades físico-químicas da

substância activa, formulação galénica) e outras derivadas da interacção entre os processos fisiológicos e o fármaco, como, por exemplo, o grau de ionização de uma molécula farmacológica segundo o gradiente de pH do trato digestivo. Na tabela VIII expõem os factores fisiológicos mais determinantes que influenciam a absorção oral dos medicamentos e na tabela IX os factores fisico-químicos (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004).

Tabela VIII - Factores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos (adaptado de Herrera *et al*,2007).

Função fisiológica	Recém-nascido	Lactente	Criança
Secreção ácida	Reduzida	Reduzida	Normal
Esvaziamento gástrico	Diminuído	Aumentado	Aumentado
Trânsito intestinal	Reduzido	Normal	Normal
Área de superfície intestinal	Diminuída	Diminuída	Normal
Função pancreática e biliar	Diminuída	Normal	Normal
Flora bacteriana	Não definida	Normal	Normal
Actividade enzimática	Não definida	Normal	Normal
Efeito de primeira passagem	Reduzido	Normal	Normal

Factores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos

PH

O recém-nascido apresenta relativa acloridria devido à imaturidade da mucosa gástrica sendo o pH quase neutro, entre 6 e 8. Diminui no início do período neonatal (entre 4 e 5) e alcança o valor do adulto aproximadamente aos três meses de vida. Uma consequência desta situação evolutiva fisiológica é que, por exemplo, durante o período neonatal (pH relativamente alto)

os fármacos ácidos fracos, como fenobarbital, podem requerer doses orais mais elevadas para alcançar níveis plasmáticos terapêuticos, logo podem favorecer a biodisponibilidade de certos fármacos ácidos como a penicilina e a eritromicina (Herrera *et al*,2007;Atienza *et al*,2003).

Assim sendo o pH intraluminal pode afectar directamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente e desta forma influenciam a sua absorção (Herrera *et al*,2007; Atienza *et al*,2003).

Esvaziamento gástrico e Motilidade intestinal

O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal durante o período neonatal são processos fisiológicos irregulares e lentos e portanto, é imprescindível a influência de ambos sobre a absorção final de um determinado fármaco. Em geral, considera-se a velocidade de absorção mais lenta em recém-nascidos e lactentes do que nas crianças maiores, por isso o tempo para alcançar o nível plasmático prolonga-se. O esvaziamento gástrico é lento (entre 6 a 8 horas) tanto em recém-nascidos como em lactentes e a absorção intestinal de medicamentos pode ser lenta no que respeita a crianças maiores. Por outro lado, o esvaziamento de soluções é mais rápido que a emulsão ou os sólidos, pelo que a forma ideal de administração oral em crianças é a solução aquosa (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Fármacos absorvidos primariamente no estômago podem sofrer maior absorção inicial, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado que podem ter efeito retardado. O tempo de esvaziamento gástrico aproxima-se dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6 -8 meses de vida. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade que amadurece durante a 1ª infância e por isso, a imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo com a absorção intestinal de fármacos e funções biliar e pancreática (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Actividade enzimática e Microflora intestinal

Durante a vida intra-uterina fetal o trato digestivo é estéril; depois, no parto produz-se a microflora intestinal e passado poucas horas (4-8) de vida pode detectar-se a presença bacteriana. A presença microbiana no tubo digestivo influencia a motilidade intestinal, o metabolismo dos compostos biliares e é possível que influencie também o metabolismo de alguns fármacos. A flora bacteriana intestinal é distinta, dependendo da alimentação inicial do recém-nascido: lactância materna ou artificial. Se a alimentação é natural, predominam as

espécies bacilares (*Lactobacillus bifidus*); se é artificial, as principais bactérias são anaeróbias, é o *Lactobacillus acidophilus* (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Secreção biliar

A actividade das enzimas pancreáticas e intestinais, assim como a função biliar (secreção biliar escassa), é menor logo, diminuição da solubilização dos fármacos lipossolúveis nos recém-nascidos e lactentes, devido à imaturidade fisiológica dos sistemas e escassa secreção dos ácidos biliares, situação que pode afectar a absorção dos fármacos lipossolúveis.O desenvolvimento dá-se rapidamente no período pós-natal (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Trânsito gastrintestinal

A permanência insuficiente do fármaco no aparelho digestivo, como consequência de doenças gastrintestinais é uma das causas de uma baixa biodisponibilidade dos medicamentos. Se o fármaco não se dissolve com facilidade ou se incapaz de atravessar adequadamente o epitélio intestinal (fármacos polares ou muito ionizados) o tempo que permanecem no lugar de absorção, pode ser insuficiente. Nestes casos, a biodisponibilidade dos fármacos não só é baixa como pode variar grandemente (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Em relação aos factores físico-químicos, pode considerar-se que a maioria das preparações específicas para a idade infantil são fórmulas galénicas líquidas (soluções e suspensões) que apresentam uma melhor absorção do que as formulações sólidas, pelo que , em geral, a biodisponibilidade oral só pode ser adequada, salvo alterações da fisiologia digestiva ou interações entre medicamentos ou medicamentos-alimento (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Tabela IX - Factores físico-químicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos (adaptado de Herrera *et al*, 2007).

Peso molecular do fármaco	Estrutura e tamanho da molécula
pH e pKa	Coefficiente de partição lípido/água

Grau de ionização da molécula

Permeabilidade do sistema de membranas
--

2.2.2 Absorção Intramuscular

A via intramuscular também é habitual em pediatria, sobretudo em situações patológicas que a requerem como a administração de antibióticos, por exemplo. O factor a ter em conta é a perfusão vascular da área injectada para assegurar a absorção e depois passar a circulação sistémica. A velocidade e quantidade absorvida pode variar durante os 15 dias de vida devido, entre outras razões, a adaptação ao reduzido fluxo sanguíneo local, a menor massa muscular e insuficiente contracção muscular, ainda que a densidade capilar seja maior nos lactentes relativamente às crianças maiores. Esta é uma via de administração dolorosa e não deve ser usada como rotina (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.2.3 Absorção Tópica

A pele é outra via de grande importância em pediatria. Assim, em certas doenças dermatológicas esta via é fácil e rápida para conseguir o efeito desejado. A absorção percutânea está muito aumentada durante a infância, fenómeno que explica o alto grau de hidratação e um estrato córneo pouco desenvolvido e fino. A absorção percutânea de uma substância (fármacos, agentes químicos, tóxicos) estabelece uma relação directa com o grau de hidratação e a superfície de contacto e inversamente com a espessura do estrato córneo. A área da superfície superficial corporal do recém-nascido, em relação ao peso, é bastante maior do que no adulto, o equivalente a umas três vezes, razão pelo qual a quantidade absorvida total de um fármaco, que alcança a circulação sistémica (biodisponibilidade), para a mesma dose aplicada, é aproximadamente três vezes maior num lactente do que num adulto. A administração por esta via de fármacos de alguns grupos terapêuticos (corticosteróides, antihistamínicos e anti-epilépticos) pode ser perigosa devido à absorção sistémica dos mesmos uma vez que a área superficial corporal é alta relativamente ao peso (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.2.4 Absorção Rectal

A via rectal é actualmente limitada à administração dos medicamentos no âmbito domiciliário como antipiréticos e benzodiazepinas (convulsões febris). Também pode ser útil em pacientes que não podem ingerir medicamentos e os que não consideram oportuno utilizar a via

parenteral. A superfície rectal é pequena mas muito vascularizada. A absorção ocorre nas veias hemorroidárias superiores, médias e inferiores. As veias inferiores e médias têm acesso ao sangue à circulação sistémica pela veia cava inferior e as veias superiores levam o sangue ao sistema porta pela veia mesentérica inferior. Desta forma, uma fracção do fármaco administrado não sofre efeito de primeira passagem hepática. Considera-se, não obstante, que a absorção não é completa e bastante irregular, devido, entre outras razões, a interacção do fármaco com as matérias fecais que impede o seu contacto com a mucosa rectal. Contudo, a biodisponibilidade dos fármacos pode estar aumentada nos recém-nascidos e lactentes, devido a imaturidade metabólica hepática mais do que o fenómeno fisiológico do aumento de transporte da mucosa (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.2.5 Absorção Pulmonar

A via pulmonar apresenta um acesso rápido e não invasivo à circulação geral, devido à superfície alveolar e à vascularização do trato respiratório. Esta vantagem é muito útil para a administração de anestésicos, como também explica a passagem à circulação sistémica dos corticosteróides administrados por esta via. O seu objectivo principal é obter um efeito local imediato nas vias aéreas no tratamento de patologias respiratórias, tais como asma brônquica (corticosteróides,β-2-adrenérgicos) e rinite alérgica (cromoglicato) (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.3 Distribuição

Para entender a distribuição dos medicamentos nos pacientes pediátricos é necessário considerar a composição total em água e gordura e a concentração de proteínas plasmáticas (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.3.1 Composição total em água e gordura

Conteúdo de água:

- feto- 94 % H₂O :

-prematuros- 92% H₂O;

-recém-nascidos-75% H₂O;

-bebés pequenos- 60% H₂O.

Conteúdo em gordura:

- crianças prematuras- 3% gordura;

- recém-nascidos- 12% gordura;

- crianças de 1 ano- 30% gordura;

- adultos -18% gordura.

Esta variação pode comprometer directamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis. A tabela X resume as características mais destacadas em relação à etapa farmacocinética de distribuição. De referir, o transporte hematológico e os diferentes locais dos fármacos e metabolitos originados, neste caso, os fenómenos de primeira passagem (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Tabela X - Factores que influenciam a distribuição dos fármacos (adaptado de Herrera *et al*,2007).

Estrutura e carácter ácido ou básico dos fármacos	Grau de ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas
Coefficiente de partição lípido/água dos fármacos	Concentração sérica das proteínas plasmáticas
Composição hídrica dos compartimentos corporais	Nível plasmático de substâncias fisiológicas (bilirrubina, ácidos gordos)
Volume aparente de distribuição dos fármacos	Irrigação (fluxo sanguíneo) de tecidos e órgãos

O recém-nascido tem um conteúdo de água superior ao adulto jovem e menor quantidade de gordura corporal. Assim mesmo, as proporções de água intracelular e extracelular são distintas da do adulto, tal como se resume na Tabela XI. Os fármacos e os seus metabolitos distribuem-se pela fase lipídica e pelos fluidos corporais dependendo das suas particularidades

físico-químicas (estrutura química, grau de ionização). Sabe-se que os perfis de distribuição dos fármacos na infância, especialmente nos recém-nascidos e lactentes, são diferentes em relação aos volumes aparentes de distribuição (Vd). As características de distribuição de um determinado fármaco são muito importantes para seleccionar a dose conveniente (Herrera *et al*,2007; Balboa *et al*,2004; Atienza *et al*,2003).

Tabela XI - Distribuição hídrica nos compartimentos corporais (adaptado de Herrera *et al*,2007).

	Recém-nascido	Criança	Adulto
Peso (Kg)	3,400	10,800	70
Água total	78% (2650 ml)	60% (6500 ml)	58% (41000 ml)
Água extracelular	45% (1530 ml)	27% (2900 ml)	17% (12000 ml)
Plasma sanguíneo	4-5% (140 ml)	4-5% (430 ml)	4-5% (300 ml)
Água intracelular	34% (1160 ml)	35% (3800 ml)	40% (28400 ml)

Com efeito, o volume aparente de distribuição de um fármaco não reflecte nenhum volume fisiológico real, tratando-se de um parâmetro farmacocinético que permite conhecer a relação entre a quantidade total e a concentração plasmática: $Vd=D/C$ (C é a concentração plasmática do fármaco, pela administração de uma dose D). O conhecimento do volume de distribuição de um fármaco permite, por conseguinte, calcular a dose necessária para conseguir uma concentração plasmática desejada. Na Tabela XII resumem-se valores de alguns fármacos utilizados em pediatria. Na fase pediátrica a maioria dos fármacos têm um volume de distribuição maior que na idade adulta, salvo certas excepções, como a etosuximida. No entanto, há que ter em conta que estes valores de Vd variam, para muitos fármacos, segundo a idade e desenvolvimento das crianças, recém-nascidos, prematuros, lactentes. Estas variações devem-se, entre outras causas, a diferenças na composição hídrica dos locais do corpo, a ligação dos fármacos a proteínas plasmáticas (albumina principalmente) e factores hemodinâmicos (débito cardíaco, fluxo sanguíneo, permeabilidade capilar) (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Tabela XII - Volume de distribuição de fármacos utilizados frequentemente em pediatria (adaptado de Herrera *et al*,2007).

Fármaco	Vd (l/Kg)
Ácido acetilsalicílico	0,15
Ácido valpróico	0,13
Amicacina	0,27
Amoxicilina	0,41
Ampicilina	0,28
Betametasona	1,4
Cafeína	0,61
Carbamazepina	1,4
Diazepam	1,1
Digoxina	6,5

2.3.2 Concentração de proteínas plasmáticas

Do ponto de vista farmacocinético, o sangue comporta-se como um veículo de transporte dos fármacos e os seus metabolitos, mediante as hemácias e sobretudo mediante a utilização da união das proteínas plasmáticas circulantes (albumina e α -1-glicoproteína ácida). As proteínas têm a faculdade de fixar tanto as substâncias endógenas fisiológicas (bilirrubina, cortisol, ácidos gordos), como as substâncias exógenas (compostos químicos, fármacos). A fixação proteica é o resultado da interacção do fármaco com a albumina, a proteína mais abundante e a de maior capacidade. Forma-se um complexo albumina-fármaco e, como consequência, no organismo existe uma fracção de fármaco livre e outra ligada à proteína. O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente albumina promove aumento das fracções livres do fármaco. Só a fracção livre pode distribuir-se desde o compartimento vascular a outros fluidos corporais e tecidos sendo responsável por uma resposta farmacológica, através da interacção com receptores celulares (Herrera *et al*,2007; Balboa *et al*,2004; Atienza *et al*,2003).

A união do fármaco às proteínas plasmáticas depende de uma série de variáveis qualitativas e quantitativas. Entre as primeiras há que citar a afinidade própria para a proteína, definida por

uma constante de afinidade; entre as segundas, cita-se a quantidade disponível da proteína circulante, isto é, uma situação de normoalbuminémia ou hipoalbuminémia (idade, desenvolvimento, desnutrição, défice funcional hepático) e a capacidade de ligação a fármacos. Pode existir uma competição dos lugares de união por compostos endógenos como a bilirrubina. Assim união a proteínas vê-se diminuída em recém-nascidos (fenitoína, indometacina, furosemida entre outros). Portanto, em recém-nascidos e crianças pequenas o volume de distribuição assim como os níveis de fármaco livre são maiores do que nos adultos (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.4 Biotransformação

Para serem eliminados do organismo a imensa maioria dos fármacos devem ser previamente biotransformados em derivados (metabólitos) mais hidrossolúveis e polares facilitando-se assim, a eliminação pelas vias renal, biliar e pulmonar, sendo a primeira a mais importante de todas. O órgão principal metabólico dos fármacos e de outros compostos (xenobióticos) é o fígado, se bem que o rim, intestino, pulmões, sangue (hidrolases, fosfatases, esterases) e pele podem metabolizar certos fármacos(Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

A actividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do efeito de primeira passagem. O fígado dos recém-nascidos é claramente imaturo para a metabolização dos fármacos, função esta em que estão implicados os sistemas enzimáticos principais: complexo oxidativo do citocromo P450 (reações de fase I) e o sistema de conjugação glucorónica (reações de fase II). A maturação das diferentes famílias do sistema enzimático principal maturam em taxas diferentes e tal pode variar de indivíduo para indivíduo. O conhecimento da sequência da maturação da função metabólica é importante quando se manuseiam doses de certos fármacos que sofrem um metabolismo hepático extenso. A retenção hepática é o volume do sangue proveniente do fígado totalmente depurado de fármaco por unidade de tempo. Os factores que podem influenciar a retenção hepática resumem-se em: 1- na união às proteínas plasmáticas, mas somente à fracção livre que chega ao hepatócito; 2- no fluxo sanguíneo hepático; 3- na actividade enzimática dos hepatócitos e, 4- nas características físico-químicas da molécula que determinaram a possível excreção biliar (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

De qualquer forma, trata-se de um sistema metabólico muito evoluído e suficientemente inespecífico para metabolizar e conjugar um número considerável de fármacos (anti-

inflamatórios, benzodiazepinas, anti-epiléticos, antidepressivos, derivados da morfina, β -bloqueantes, antibióticos, etc) e outros compostos. Apesar de muitos processos de metabolização hepática serem imaturos alguns maturam mais rapidamente do que outros (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Uma questão a ter presente é que as crianças maiores, paradoxalmente, metabolizam alguns fármacos (fenobarbital, diazóxido, clindamicina, entre outros) a velocidade mais rápida do que os adultos. Isto pode dever-se a que a relação peso corporal/peso do fígado é proporcionalmente superior na criança (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Por exemplo, crianças maiores e adultos metabolizam o paracetamol por glucuronação mas os recém-nascidos metabolizam-no por sulfonação, uma via que está mais desenvolvida no nascimento do que a glucuronação. A glucuronação amadurece meses mais tarde (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003;Tetelbaum *et al*,2005).

A fenitoína é metabolizada de forma muito lenta nos primeiros dias de vida dos recém-nascidos (semi-vida= 24-48h). Nos prematuros o metabolismo é menos previsível, sendo na ordem das 72 horas (Tetelbaum *et al*,2005).

O fenobarbital apresenta um metabolismo muito irregular com uma semi-vida desde 200 horas nos primeiros dias, até 20-50 horas nas duas a três semanas de idade (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

2.5 Eliminação

O órgão principal para a função excretora dos fármacos e seus metabolitos é o rim. As substâncias hidrossolúveis podem ser eliminadas do organismo por filtração glomerular (por exemplo a gentamicina) e por secreção tubular (exemplo penicilina). A função renal (filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular) está diminuída no recém-nascido, devido à imaturidade anatómica e fisiológica, com menos glomérulos no prematuro do que no recém-nascido a termo, cujo o número de nefrónios é similar ao de um adulto. A maturação da função renal é um processo dinâmico que começa com a organogenia fetal e se desenvolve completamente entre 6 e 12 meses. A capacidade de filtração glomerular aumenta mais rapidamente (característica importante para a capacidade de eliminação renal em prematuros) durante as primeiras semanas de vida extra-uterina e alcança os valores do adulto aos 6-12

meses de idade. A secreção e reabsorção tubular alcançam as taxas do adulto aos 7-8 meses. Os fármacos que se eliminam preferencialmente por filtração glomerular (tobramicina, gentamicina, ceftacídima, furosemida) e os que sofrem um processo de secreção tubular (penicilinas) excretam-se mais lentamente no recém-nascido do que na criança ou no adolescente logo, a necessidade de espaçar com intervalos maiores. Em geral, estão afectados todos os fármacos com excreção renal preferente, mas há maior risco nos fármacos com margem terapêutica estreita, tais como aminoglicosídeos, vancomicina e digoxina (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003;Tetelbaum *et al*,2005).

Além do mais, é necessário ter em conta, outras circunstâncias visto que a quantidade de fármaco filtrado pelo glomérulo, por unidade de tempo, depende não só da função glomerular, mas também da integridade do fluxo renal e do grau de união do fármaco às proteínas plasmáticas. A quantidade de fármaco filtrado é inversamente proporcional ao grau de ligação proteica e a fracção do fármaco livre é a única capaz de passar o filtrado glomerular. Por outro lado, o pH urinário é menor (mais ácido) na infância e muito baixo no recém-nascido. O valor baixo do pH urinário favorece a eliminação dos fármacos básicos fracos e facilita a reabsorção dos fármacos de carácter ácido fraco, o que provoca um aumento do tempo médio de semi-vida (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003;Tetelbaum *et al*,2005).

Como já se referiu, a imaturidade da função renal influencia os mecanismos de eliminação, portanto a retenção renal e a vida média. A retenção é o parâmetro farmacocinético que estima o volume de eliminação por unidade de tempo. A retenção renal considera-se equivalente à de um adulto a partir dos seis meses. Na realidade, a retenção corporal total é a soma de todas as retenções a renal, hepática e pulmonar. O conhecimento da retenção de um fármaco e o tempo de semi-vida média de eliminação são essenciais para decidir a posologia de um tratamento farmacológico e o tempo necessário para alcançar a concentração plasmática no estado de equilíbrio estacionário (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Assim sendo, valores baixos de pH da urina em relação ao adulto podem aumentar a reabsorção desses ácidos orgânicos (Herrera *et al*,2007;Balboa *et al*,2004;Atienza *et al*,2003).

3. Porquê medicamentos manipulados em pediatria?

3.1 Terapêutica pediátrica “*off label*”

Na Europa, calcula-se que mais de 50% dos medicamentos utilizados em crianças, nunca terão sido, de facto, avaliados nesta população, ou estudados para ser utilizados em crianças, mas apenas foram avaliados em adultos e não necessariamente na mesma indicação ou patologia (Dell’Aera *et al*, 2007).

Os medicamentos actualmente existentes na Europa não incluem normalmente informação acerca da sua segurança e eficácia na população pediátrica e o número de fármacos aprovados pela EMEA para uso pediátrico é muito restrito.

Consequentemente, a “prática”, envolve decisões baseadas na experiência acumulada, acerca de doses, segurança e eficácia (Pandolfini *et al*, 2005).

As características específicas dos doentes pediátricos obrigam muitas vezes à utilização de um fármaco para uma indicação terapêutica, numa dosagem ou via de administração diferente da descrita no Resumo das Características do Medicamento em causa (medicamento *off-label*) (Pandolfini *et al*, 2005).

O conceito de medicamentos “ não apropriados para crianças” envolve uma variedade de conceitos e definições, gerando com frequência sobreposição das nomenclaturas referenciadas (Pandolfini *et al*, 2005).

As referências consultadas permitem concluir que o termo “não aprovado” (*not approved*), considera medicamentos não autorizados ou contra-indicados em crianças, ou sem dosagem específica para pediatria (Pandolfini *et al*, 2005).

O termo *off label*, considera medicamentos não prescritos de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (Resumo das características do medicamento e Folheto Informativo), em relação à faixa etária, dose e posologia, via de administração ou à indicação terapêutica para uso em crianças (Pandolfini *et al*, 2005).

Existem referências que demonstram uma elevada prevalência na utilização de medicamentos “não aprovados” ou “não padronizados” em crianças, tanto fora do hospital (consultórios pediátricos), como em unidades de internamento hospitalar e de cuidados intensivos pediátricos (Pandolfini *et al*, 2005).

Alguns estudos (Conroy, 2005) têm revelado que cerca de 90% dos bebés internados em cuidados intensivos de neonatologia, 70% em cuidados intensivos pediátricos e cerca de 70% das crianças hospitalizadas na Europa, tomaram pelo menos uma vez medicamentos

unlicensed ou *off-label* durante o internamento.

Esta é uma prática comum e tem constituído uma preocupação crescente durante os últimos anos (Dell'Aera *et al*, 2007).

O problema da utilização de medicamentos “não padronizados” em crianças é mais grave que o da utilização dos “não aprovados”, de acordo com um estudo que sugere um maior risco de toxicidade medicamentosa, associada a uma utilização “não padronizada” (*off label*) (Dell'Aera *et al*, 2007).

Quando um medicamento de elevado benefício terapêutico é aprovado para os adultos, mas não para crianças, o seu uso “*off label*” em pediatria não pode ser evitado da mesma forma que o seria se o medicamento não estivesse disponível no mercado. Desta forma, as diversas decisões durante o processo de desenvolvimento de um medicamento, terminando na decisão da sua autorização, são tomadas contra a alternativa do uso “*off label*” em pediatria, e não contra a alternativa da “ não utilização” em pediatria. Esta realidade foi sendo ignorada já há mais de 30 anos, conduzindo à situação actual na União Europeia (Dell'Aera *et al*, 2007; Conroy, 2005).

A aprovação de um novo fármaco implica a realização de ensaios clínicos de fase III, nos quais se procede à recolha de dados sobre a sua eficácia (indicação) e segurança (efeitos adversos). No caso da pediatria, a recolha de dados em crianças levanta questões éticas, além da dificuldade de conduzir um estudo a longo prazo ou a obtenção de uma amostra homogénea e significativa. Como tal, a maioria dos fármacos são lançados no mercado sem licença para uso pediátrico. Deste modo, torna-se difícil obter informação sobre segurança e eficácia dos fármacos *off-label* em pediatria, conduzindo a um diminuto interesse por parte da indústria farmacêutica em proceder a estudos que permitam o desenvolvimento de fórmulas adequadas à administração nesta faixa etária. Adicionalmente, a adaptação de medicamentos por parte da indústria farmacêutica implica custos de produção elevados, imposições legais adicionais, baixo retorno financeiro e falta de apoios para investigação nesta área (Dell'Aera *et al*, 2007; Conroy, 2005).

Dada a lacuna existente no que se refere ao número de fármacos aprovados para uso pediátrico, é comum recorrer a medicamentos *off-label*, para a instituição de terapêuticas adequadas a estes pacientes (Pandolfini *et al*, 2005).

Nos hospitais europeus, os fármacos *off-label* representam 63% dos fármacos utilizados em pediatria (particularmente em recém-nascidos), principalmente em situações de doenças raras, como doenças metabólicas, ou para fármacos com longo historial de utilização em medicina pediátrica, como a morfina ou o hidrato de cloral (Pandolfini *et al*, 2005).

3.2 “Step by Step”

Para os pacientes é melhor tomar um medicamento que foi cientificamente testado, aprovado e produzido sob condições controladas, o que nem sempre com os medicamentos manipulados. Como tal, quando se verifica a inadequação de determinado fármaco para uso pediátrico, deve ser analisada a possibilidade de recorrer a outra substância activa aprovada para pediatria e de actividade farmacológica semelhante à prescrita inicialmente, mas cuja forma farmacêutica e/ou dosagem se encontrem adaptadas ao doente pediátrico. Como alternativa, é possível recorrer à utilização de um fármaco aprovado para administração em adultos, procedendo à respectiva adaptação terapêutica, sem alterar a sua forma farmacêutica; por exemplo, dividir o comprimido ao meio (Breitkreutz *et al*,2007;Johnson,2008).

No entanto, a incapacidade que as crianças com idade inferior a seis anos apresentam na ingestão de formas farmacêuticas sólidas representa um obstáculo à segunda opção apresentada. Muitas vezes, a deglutição de formas farmacêuticas sólidas pode ser influenciada pelo tamanho e feitio do comprimido assim como, pelo sabor da forma farmacêutica líquida alternativa (<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>).

Caso nenhuma das situações anteriormente descritas seja exequível, poderá proceder-se à preparação de formulações manipuladas, procurando manter as características de biodisponibilidade e estabilidade física, química e microbiológica nas formulações resultantes (Méndez *et al*,2006;Glass *et al*,2006).

Estas preparações englobam a manipulação de fármacos e excipientes utilizando técnicas de preparação artesanais, podendo representar uma alternativa às formas farmacêuticas comercialmente disponíveis. A estabilidade destas formulações varia com as suas características e é geralmente limitada, pelo que a sua administração deve ser efectuada num curto espaço de tempo após a preparação. Algumas das inúmeras substâncias activas cuja manipulação é comum, por não existirem formulações líquidas dos mesmos são: acetazolamida, ciprofloxacina, enalapril, rifampicina, baclofeno, dantroleno, mefloquina, terbinafina, captopril, diltiazem, penicilamina, trimetoprim (Nunn *et al*, 2005;Standing *et al*,2005).

3.2.1 Formulações Extemporâneas

Considerando que muitos dos fármacos disponíveis no mercado não estão autorizados para uso pediátrico, nem se apresentam em formulações adequadas a este grupo, torna-se necessária a preparação de formulações apropriadas, quer a partir de especialidades farmacêuticas existentes no mercado, quer a partir de substâncias activas puras. A preparação do manipulado deve estar de acordo com a formulação publicada numa farmacopeia ou noutra publicação de referência, ou então deve ser desenvolvida localmente garantindo a sua qualidade em termos físicos, químicos e microbiológicos (Farinha *et al*, 2002; Standing *et al*, 2005).

Infelizmente, isto nem sempre acontece. Um estudo realizado no Reino Unido revelou que de 112 formulações extemporâneas para uso pediátrico 54% apresentavam dados inadequados para garantirem o seu prazo de utilização (Brion,2003).

Os primeiros estudos que avaliaram a actividade de dispensa de preparações extemporâneas realizados em França e nos Estados Unidos, revelaram que alguns dos manipulados que eram preparados num determinado país europeu, estavam também disponíveis no mercado como licenciados/autorizados num outro país europeu, ou na América do Norte ou Austrália (Brion,2003).

Têm sido publicados muitos estudos com o objectivo de avaliar a dimensão da utilização de formulações não estudadas em pediatria, alertando para a necessidade de desenvolvimento de novas formulações adequadas ao uso pediátrico, sem esquecer a avaliação da sua qualidade e estabilidade (Conroy,2005; Ceci, 2006;Paolo,2006;Dell`Aera,2007).

Quando é necessário dispensar uma formulação líquida oral, a primeira questão que se coloca ao farmacêutico é se ela existe ou não disponível comercialmente (Figura 2). Caso exista, será dispensada, caso contrário procura-se uma alternativa terapêutica. No caso de não existir alternativa terapêutica, deverá averiguar-se se existe alguma fórmula descrita em farmacopeias. A alternativa é preparar uma fórmula para a qual já existam estudos de estabilidade. Se nenhuma destas alternativas estiver ao dispor do farmacêutico, este deverá desenvolver uma formulação líquida tendo em conta princípios técnico-científicos, que, de acordo com as formulações existentes no mercado para o fármaco que se pretendia utilizar

pode ser preparada:

-Directamente a partir da substância activa;

-Por diluição de uma fórmula líquida existente (ex: diluição de um injectável) se as características da formulação forem compatíveis com a administração oral, nomeadamente excipientes e pH;

-Por pulverização dos comprimidos ou retirando o pó do invólucro de cápsulas que contenham a substância activa, procedendo à suspensão/dispersão/dissolução do pó obtido em água, alimentos ou sumo de fruta, imediatamente antes da administração (Glass *et al*, 2006; Méndez *et al*, 2006)

Este último método é o que está associado a uma maior probabilidade de erros, uma vez que normalmente não existem estudos anteriores de compatibilidade e estabilidade, pode ocorrer variabilidade na dosagem e a formulação obtida a partir do pó pulverizado pode não ser bioequivalente à forma sólida quando administrada na forma intacta (Standing, 2005). Deste modo, a biodisponibilidade das preparações extemporâneas pode não ser adequada. Além disso, são administrados todos os excipientes que fazem parte da forma sólida, podendo causar reacções de hipersensibilidade ou qualquer outro tipo de reacções adversas nos recém-nascidos e crianças que são grupos mais susceptíveis a este tipo de reacções (Glass *et al*, 2006; Méndez *et al*, 2006).

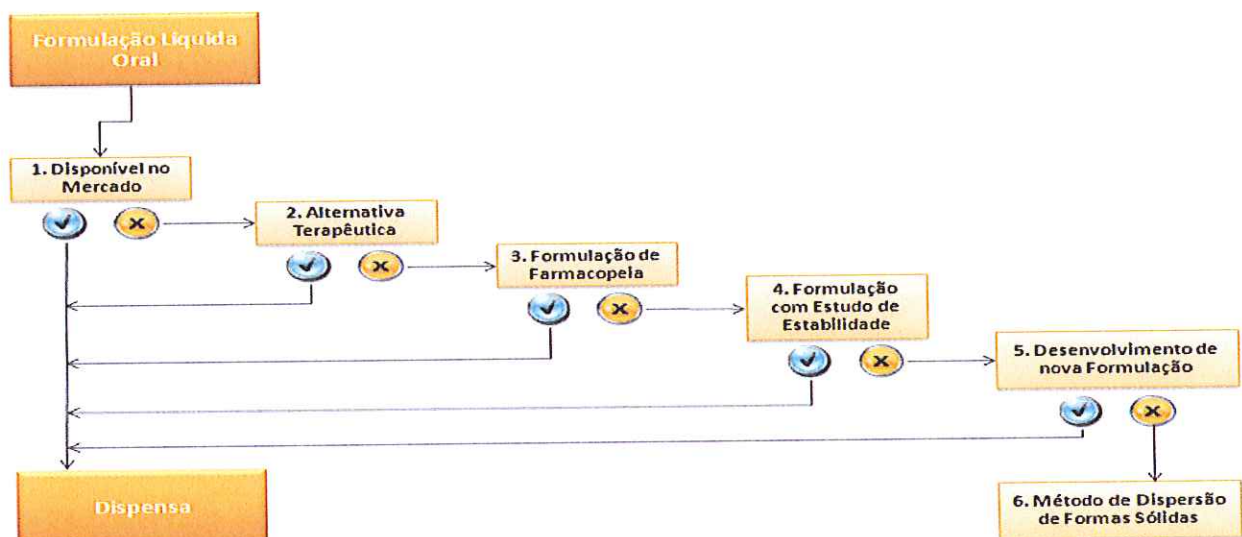


Figura 2- Dispensa de formulações líquidas (adaptado Glass *et al*, 2006).

Na figura 3 estão resumidas as opções farmacêuticas para utilização de medicamentos em pediatria.

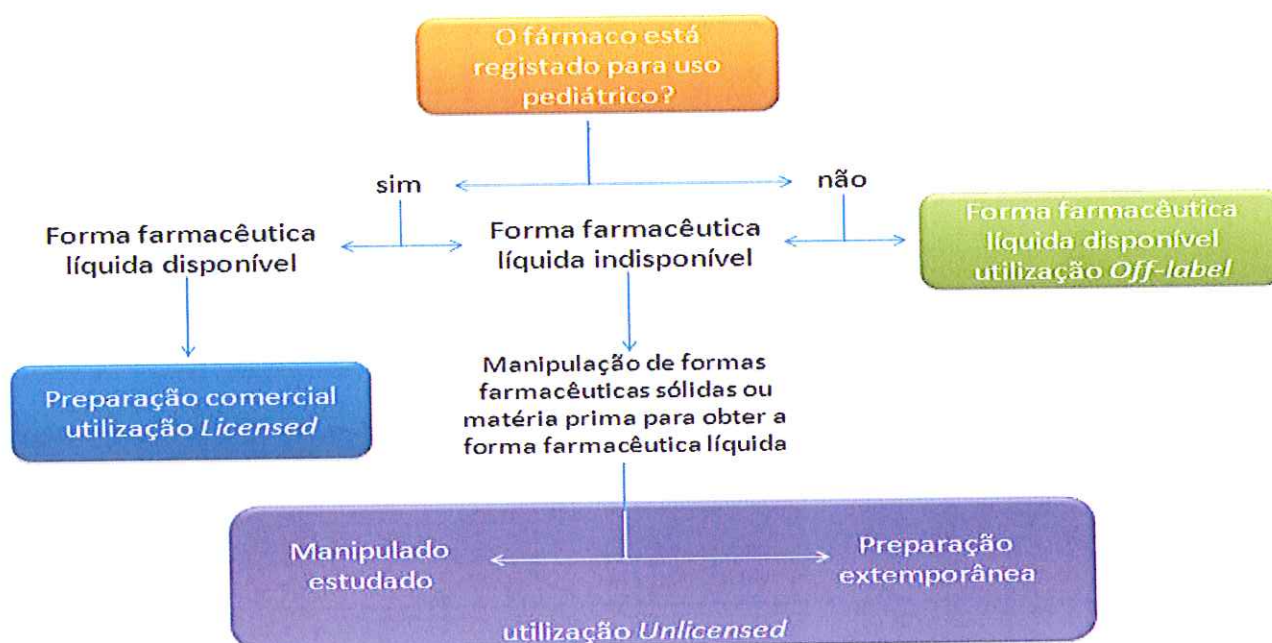


Figura 3- Opções farmacêuticas na administração de medicamentos em pediatria (adaptado de Standing *et al* 2005).

A utilização de formulações líquidas já estudadas em vez de preparações extemporâneas tem a vantagem de reduzir erros de produção e aumentar a qualidade do manipulado preparado uma vez que o método de fabrico foi validado, a estabilidade foi avaliada e determinado um prazo de validade (Glass *et al*, 2006; Méndez *et al*, 2006).

No contexto português, destaca-se o forte impulso que, também na área da pediatria, a publicação do Formulário Galénico Português (FGP) veio dar à preparação de medicamentos nas farmácias. O FGP inclui 30 monografias correspondentes a 32 medicamentos líquidos para uso oral em pediatria (Tabela XIV). Integra ainda monografias de veículos aromatizados e/ou edulcorados, os quais são adequados para a preparação extemporânea de soluções e de suspensões contendo outras substâncias activas, permitindo uma obtenção fácil e rápida de produtos acabados com qualidade e com características apropriadas para administração por via oral (Formulário, 2007).

Tabela XIV - Preparações líquidas orais que integram o Formulário Português

Medicamento	Presença de sacarose	Substância activa [matéria-prima (MP)/esp. (EF)/med. Genérico(MG)]	Prazo de validade Farm.
Solução oral de captopril a 0,1% (m/V)	Sim	MP; Captopril	1 mês (frigorífico)
Solução oral de captopril a 0,1% (m/V)	Sim	EF:Capoten® 50 mg MG:Captopril 50 mg Ratiopharm®	1 mês (frigorífico)
Solução oral de captopril a 0,1% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP; Captopril	1 mês (frigorífico)
Solução oral de captopril a 0,1% (m/V), isenta de açúcar	Não	EF:Capoten® 50 mg MG:Captopril 50 mg Ratiopharm®	1 mês (frigorífico)
Solução oral de citrato de sódio a 10% (m/V) e ácido cítrico a 6,7 % (m/V)	Sim	MP; Citrato de sódio e ácido cítrico	1 mês (frigorífico)
Solução oral de citrato de sódio a 10% (m/V) e ácido cítrico a 6,7 % (m/V), isenta de açúcar	Não	MP; Citrato de sódio e ácido cítrico	1 mês (frigorífico)
Solução oral de cloreto de potássio a 20 % (m/V)	Sim	MP; cloreto de potássio	2 meses (temperatura ambiente)

Solução oral de cloreto de potássio a 20 % (m/V), isenta de açúcar	Não	MP; cloreto de potássio	2 meses(temperatura ambiente)
Solução Oral de Cloridrato de Metadona a 1% (m/V)	Não	MP; cloridrato de metadona	6 meses(temperatura ambiente)

Nota: de acordo com o FGP, à “temperatura ambiente” significa 20°C ±5°C e no “frigorífico” significa entre 2 e 8 °C.

A manipulação de especialidades farmacêuticas desenvolvidas inicialmente para adultos deverá ser uma segunda opção, e ser realizada apenas quando a substância activa pura não está disponível (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005).

Não existe uma formulação ideal para doentes pediátricos de todas as idades. Existem, no entanto, algumas considerações importantes que devem ser tidas em conta no desenvolvimento de formulações em pediatria, tais como (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005):

- Menor número possível de tomas diárias;
- A mesma forma galénica deverá preencher um grupo etário inteiro;
- Mínimo impacto na qualidade de vida do doente;
- Mínimo de excipientes não tóxicos;
- Administração conveniente, fácil e reprodutível;
- Fácil preparação e boa estabilidade;
- Viabilidade comercial e económica.

3.3 Manipulação de medicamentos em alguns hospitais europeus

As Tabelas XV, XIII e XVI reúnem informação oriunda de um estudo europeu sobre os fármacos mais utilizados para manipulação. Os resultados deste estudo revelaram que os fármacos e as formas farmacêuticas, das quais podem resultar diferentes dosagens, variam bastante entre os vários países (Nunn *et al*, 2005; Standling *et al*, 2005).

Tabela nº XV: Preparações extemporâneas orais líquidas (adaptado de Nunn *et al*, 2005)

Fármaco	Volume (ml)	Nº de preparações	Nº de hospitais
Morfina	76170	447	4
Prednisolona	75210	133	2
Trimetoprim	72000	48	1
Captopril	49440	839	4
Midazolam	47330	480	8
Hidrato de cloral	38444	1106	10
L-Carnitina	29400	155	3
Codeína	25000	120	2
Sulfassalazina	24300	-----	1
Vancomicina	24000	456	4
Caféina	21600	369	6
Furosemida	20000	400	1
Sucralfato	17500	140	1
Calcitriol	16000	97	1
Dexametasona	15980	306	2
Tracolumus	14520	242	1
Fenobarbital	13029	230	3
Dantroleno	11340	26	1
Difenidramina	10250	82	1
Citrato de sódio	10000	9	2

Tabela nº XIII: Preparações extemporâneas orais (cápsulas) (adaptado de Nunn *et al*, 2005)

Fármaco	Nº de cápsulas	Nº de hospitais
Hidroclorotiazida	14060	5
Espiro lactona	13210	8
Captopril	10983	8
Prednisolona	9000	1

Ácido Fólico	8464	3
Colistina	6840	1
Dexametasona	5479	5
Fenobarbital	5429	7
Furosemida	5045	5
Ácido Ursodeoxicólico	4991	4
Hidrocortisona	4872	7
Dihidralazina	4750	1
Propranolol	4580	5
Fludrocortisona	3725	4
Nifedipina retard	3692	2
Neomicina	3660	1

Tabela nº XVI: Preparações extemporâneas orais (pós) (adaptado de Nunn *et al*, 2005)

Fármaco	Nº de embalagens de pó	Nº de hospitais
Issorbido	4028	11
Glicínia	3238	1
Citrato de Cafeína	2000	1
L-citrulina	1958	1
Vitamina E	1800	1
Co-careldopa	1590	1
Teofilina	825	1
Vigabina	617	2
N-Carbamil-L- glutamato	610	1
Desmopressina	596	2
Piridoxina + MgCl	489	2
Mesalazina	474	1
Glucose	424	1
Sulfato de	292	2

poliestireno		
Glutamina	279	2
Bisoprolol	240	1
Colestiramina	152	2
Diazoxide	152	1

Os resultados destes estudos demonstram que o conhecimento sobre a estabilidade das formulações é reduzido; contudo, a frequência com que estas formulações são preparadas sugere que o processo de manipulação devia ser controlado e que a necessidade da existência de protocolos europeus e/ou nacionais de manipulação deveriam ser uma prioridade, de forma a evitar erros de manipulação, alguns dos quais com graves consequências (adaptado Nunn *et al*, 2005; Standling *et al*, 2005).

3.4 Manipulação de formas farmacêuticas pediátricas

Uma forma farmacêutica define-se como um produto resultante do processo tecnológico que confere ao medicamento características adequadas para a sua administração, correcta dosagem e eficácia terapêutica. Desta forma, a forma farmacêutica de um medicamento não é mais do que a forma de apresentação de um fármaco, que permite a sua administração fácil e eficaz (Castellano *et al*, 2004).

A administração de medicamentos em crianças têm a particularidade de que não é pessoal, mas pode ser levada a cabo por parte dos cuidadores (pais, familiares e educadores), e estes devem desenvolver uma série de capacidades que respondam a características especiais da criança quando doente. No entanto, o paciente pediátrico não vai prestar colaboração na administração do medicamento, ou falta de compreensão, ou porque lhes causa um dano imediato que não vão associar a uma melhoria posterior da doença, ou porque não são capazes de explicar as reacções adversas que podem experimentar através da administração, etc (Castellano *et al*, 2004).

Por tudo isto, ao considerar as propriedades do medicamento para a sua administração, deve-se atender não só à criança, mas também ao cuidador, pois o êxito da terapia relaciona-se com a aceitabilidade do medicamento por ambos (Castellano *et al*, 2004).

As doses pediátricas devem ser individualizadas, tendo em conta não só a idade e o peso do paciente, como outros factores, como a doença subjacente, outros fármacos administrados simultaneamente e hipersensibilidade conhecida. Apesar da indústria farmacêutica oferecer os medicamentos em apresentações que evitam os possíveis cálculos e manipulações para a sua administração, na maioria dos casos estes são inevitáveis (Castellano, 2004).

A manipulação de fármacos em pediatria inclui a preparação de papéis medicamentosos, adaptação de formas farmacêuticas EV para administração oral ou a preparação de formas farmacêuticas extemporâneas líquidas (Glass *et al*, 2006; Méndez *et al*, 2006).

A preparação de papéis medicamentosos ocorre através da manipulação de formas farmacêuticas sólidas, por pulverização de comprimidos e eventual diluição com um excipiente inerte (por exemplo a lactose), com obtenção dos papéis medicamentosos necessários para fármacos instáveis em soluções aquosas (Glass *et al*, 2006).

O recurso à preparação de papéis medicamentosos revela-se útil como forma de obter dosagens medicamentosas mais adequadas à realidade pediátrica. Contudo, este processo é moroso e possui um risco de perdas e de possível degradação do fármaco por acção da temperatura ou oxigénio (Glass *et al*, 2006).

Em alguns casos, podem adaptar-se formas farmacêuticas IV para administração oral, contornando assim, todas as dificuldades inerentes à via endovenosa mencionadas anteriormente. Contudo, esta é uma opção onerosa e possui como limitações o facto dos fármacos e/ou veículos poderem ser irritantes para as mucosas ou possuírem um sabor desagradável, toxicidade por via oral de alguns excipientes existentes na formulação EV, degradação de alguns fármacos por acção do pH gástrico ou possibilidade de diminuição da biodisponibilidade dos fármacos, como é o caso do enalapril e cefuroxima (Glass *et al*, 2006).

No entanto, em regra, os teores em substância activa dos injectáveis não são os mais apropriados para administração por via oral, pelo que a sua utilização directa implicaria a medição, no momento da administração, de volumes demasiadamente pequenos, por vezes inferiores a 0,1 ml. Por consequência, este tipo de procedimento constitui uma causa de erro, que não é negligenciável. Aliás, a ocorrência de erros deste género com substâncias activas potentes, como a digoxina e a morfina, já originou intoxicações em crianças. É possível minimizar a ocorrência de erros provenientes da medição de pequenos volumes, efectuando

diluições dos injectáveis disponíveis. Contudo, nestas situações torna-se necessário dispor de dados relativos à estabilidade química e microbiológica do medicamento diluído, já que nem sempre a estabilidade das soluções concentradas é comparável à das soluções diluídas. Por exemplo, a diminuição do teor em conservantes, em consequência da diluição, pode comprometer a estabilidade microbiológica das soluções diluídas (Mendez *et al*, 2006).

O recurso às formas farmacêuticas orais líquidas é muito frequente em pediatria. Tendo como objectivo alcançar uma terapêutica de sucesso, é necessário considerar factores como a imaturidade gastrointestinal e, consequentemente, as alterações na absorção do fármaco, ou restrições de volume máximo de administração, comuns em recém-nascidos, em estado grave (Mendez *et al*, 2006).

A forma mais frequente de efectuar formulações extemporâneas orais líquidas é adicionar grânulos, pós, comprimidos de libertação imediata pulverizados ou o conteúdo de cápsulas a um veículo líquido. O veículo utilizado pode ser água, sumo de fruta ou bases constituídas por glicerol ou xarope comum, ao qual é possível adicionar excipientes (Mendez *et al*, 2006; Breitreutz *et al*, 2007).

Contudo, as formulações líquidas podem revelar-se difíceis de formular devido ao sabor desagradável que podem apresentar, às possíveis dificuldades de estabilidade da preparação, ao uso restrito de excipientes e ao curto prazo de validade que muitas destas formulações apresentam (Mendez *et al*, 2006; Breitreutz *et al*, 2007).

A manipulação de fármacos em pediatria implica um cuidado acrescido na escolha da via de administração, forma farmacêutica, dosagem, substâncias activas e excipientes, tendo como objectivo final e aceitabilidade, estabilidade e segurança do medicamento (pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf).

3.4.1 Vias de administração e formas farmacêuticas: administração e problemas

As apresentações farmacêuticas mais usadas em pediatria, dependendo da idade, estão presentes na Tabela XVII (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Tabela XVII- Apresentações mais usadas em pediatria segundo a idade (adaptado de Herrera *et al*, 2007)

1 mês a 2 anos	4 a 6 anos	6 aos 11 anos	12 aos 16-18 anos
Lactente	Pré-escolar	Escolar	Adolescente
Solução/xarope	Solução/xarope	Solução/xarope	Comprimidos
Gotas	Formas farmacêuticas efervescentes	Formas farmacêuticas efervescentes	Cápsulas
Supositórios	Supositórios	Comprimidos mastigáveis e orodispersíveis	Drageias
		Supositórios	Supositórios

A escolha da via de administração e da forma farmacêutica, em pediatria, varia desde a infância até à adolescência, em parte devido às diferenças significativas nas dosagens necessárias para atingir o efeito terapêutico desejado ou no volume de líquido passível de ser administrado por via oral ou EV. As formas farmacêuticas líquidas encontram-se indicadas para todas as idades; enquanto que as cápsulas e comprimidos estão indicados para crianças com idade superior a seis anos (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Em suma, quando a terapêutica é prolongada, a via oral é preferível, mas outras vias como a transdérmica, rectal ou nasal podem ser úteis. Quando o estado clínico do doente é grave, o recurso à via EV ou IM é mais comum (Buck,2005)

3.4.1.1. Administração Oral

A via oral é a via de eleição em pediatria sempre que esta pode utilizar-se; a grande variedade de formas farmacêuticas disponíveis, tanto líquidas como sólidas, tornam esta via extremamente útil para a administração de medicamentos em crianças numa larga faixa de idades (Herrera *et al*,2007;Atienza *et al*,2003).

No entanto, nem sempre a sua utilização é viável; em crianças cujo quadro clínico incluía

vômitos, náuseas, estase gástrica ou diarreia, lesões na zona oral, inconsciência ou que estejam sujeitas a entubamento, o recurso à via oral é limitado. Adicionalmente, a administração oral pode causar irritação local (Herrera *et al*,2007;Atienza *et al*, 2003).

Para crianças especialmente de pouca idade, a palatibilidade das formas farmacêuticas é aspecto a considerar no sentido de facilitar a adesão ao tratamento (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al*,2003).

As formas farmacêuticas passíveis de administração por via oral em pediatria são as formas farmacêuticas líquidas (emulsões, soluções ou suspensões) e as formas farmacêuticas sólidas (pós, cápsulas ou comprimidos) (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al*, 2003).

3.4.1.1.1 Formas farmacêuticas orais líquidas

As formas líquidas orais destinadas a serem ingeridas constituem, pela sua facilidade e rapidez de administração e também pelo carácter líquido da formulação, uma das formas farmacêuticas principais em pediatria, fundamentalmente nas principais etapas da infância. (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

As formulações líquidas que incluem xaropes, suspensões, emulsões e soluções são as mais apropriadas para os pacientes pediátricos até serem capazes de deglutir formas farmacêuticas sólidas. O volume da dose é a maior consideração para a aceitação das formulações líquidas, já que, quanto mais aceitável ou apetecível é o sabor da formulação, maior o volume do preparado a administrar ao paciente (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

São de dosificação fácil e cómoda (em gotas, colheres, com seringas dosificadoras, recipientes graduados, etc) doseiam-se em volumes como 5 ml ou múltiplos de 5 ml, as características organolépticas desagradáveis podem mascarar-se mediante o uso de correctores de odor e/ou sabor (edulcorantes e aromatizantes), mas, como inconveniente, apresentam maior facilidade de contaminação do que as formas sólidas, por isso levam conservantes adicionais (Castellano *et al*,2004).

Em geral, as formas líquidas orais devem levar tampas de segurança que combinam a pressão com a “volta”. Assim, ao tratar-se de substâncias de sabor e odor agradável podem evitar-se intoxicações acidentais em crianças (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Soluções orais destinadas a serem ingeridas

São formas farmacêuticas que contêm um ou mais fármacos dissolvidos num líquido e que, pelos seus componentes ou modo de preparação, não estão incluídas noutra forma de dosificação. Administram-se por via oral e dosificam-se por volume (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

A água é o solvente mais utilizado como veículo, pela sua compatibilidade fisiológica e a sua toxicidade nula. Dados problemas de estabilidade do medicamento, existem soluções orais de preparação extemporânea; nesse caso, há que misturar correctamente as substâncias auxiliares com o fármaco, seguindo a forma rigorosa das tabelas para a elaboração da solução (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Para as soluções orais de volume de dosificação muito pequeno (gotas) pode ser recomendável a administração junta com uma pequena quantidade de líquido, como sumo de frutas ou leite, para melhorar o sabor; neste caso, o laboratório fabricante deve informar quais são os solventes que produzem uma estabilidade satisfatória (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Xaropes

Os xaropes são soluções de sacarose, em concentração próxima da saturação, de administração oral. Por tratar-se de preparações aquosas, por não conter álcool (ou contendo em baixa quantidade) e pelo seu sabor agradável, são formas líquidas orais de grande difusão em pediatria (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Os xaropes aromáticos não contêm substâncias farmacologicamente activas e somente podem utilizar-se para preparações extemporâneas ou como ponto de partida para os xaropes medicamentosos, que são os que contêm um ou mais fármacos (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Em caso de diabetes, existem xaropes que contêm sorbitol em vez de sacarose. Também existem xaropes especiais, sem açúcar, cuja composição se baseia em polióis ou edulcorantes sintéticos, como é o caso de xaropes com vitamina B₁₂ ou xaropes polivitamínicos, já que as vitaminas podem ser instáveis na presença de sacarose (Breitkreutz *et al*, 2007).

Suspensões orais

São preparados que contêm partículas de fármaco finamente divididas e distribuídas de maneira uniforme num veículo no qual o fármaco é insolúvel ou apresenta um grau mínimo de solubilidade. Somente podem conter agentes aromatizantes e edulcorantes (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Em suspensões de preparação extemporânea o produto sólido distribui-se num veículo que pode ser água purificada, xarope ou outro líquido. Na maioria dos casos é necessário agitar o produto antes do uso, o que virá indicado claramente no material de acondicionamento (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

Emulsões orais

As emulsões permitem a administração de fármacos líquidos oleosos e fármacos hidrofílicos dissolvidos em óleo (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

3.4.1.1.2 Formas farmacêuticas sólidas

Devido a problemas de deglutição da população pediátrica, as formas sólidas orais convencionais não são muito utilizadas. A idade a que as crianças são capazes de deglutir uma forma farmacêutica sólida intacta, como uma cápsula ou um comprimido, é variável; com a ajuda e o apoio adequado, uma criança maior de 6 anos pode tomar formas de dosificação sólidas, particularmente no caso das doenças crónicas ou quando não existem formulações líquidas alternativas. Neste caso, o tamanho das cápsulas ou comprimidos deve ser tão pequeno quanto possível (Breitkreutz *et al*, 2007).

Pós farmacêuticos

São misturas de fármacos sólidos de tamanho de partícula pequeno, em forma seca, com ou sem excipientes. São praticamente de uso hospitalar, para a elaboração de doses pediátricas individualizadas (<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>).

Assim, recorria-se frequentemente à preparação de papéis medicamentosos, o que envolvia a realização de numerosas pesagens de quantidades apropriadas de matérias-primas ou de quantidades equivalentes de pós resultantes da pulverização de comprimidos ou da abertura de cápsulas. De modo, para se obter rigor nas dosagens dos papéis, torna-se necessário que as

pesagens sejam realizadas individualmente, para cada papel. Assim, a preparação de papéis implica um grande volume de trabalho, altamente susceptível de ocasionar erros de pesagem. Além disso, não é assegurado rigor posológico, já que é muito elevada a possibilidade de ocorrerem perdas de substância activa. Por exemplo, no mercado português, a hidroclorotiazida encontra-se somente disponível na forma de comprimidos para adultos, na dosagem de 50 mg. A dose a administrar a crianças em cada toma varia entre 1 e 2 mg/kg, pelo que a dose necessária para uma criança com 4 kg de peso corporal é, em média, de 6 mg. A preparação dos papéis a partir da pulverização dos referidos comprimidos implica que cada papel contenha uma quantidade de pó correspondente a 6 mg de hidroclorotiazida. Atendendo a que cada papel deve conter uma quantidade mínima de 100 mg, é usado um diluente (como a lactose ou o amido) para perfazer essa quantidade, o qual deve tomar uma mistura homogénea com a substância activa. A este propósito, importa referir que, idealmente, a selecção do diluente deve ter em consideração o perfil fisiopatológico do doente, designadamente eventuais alergias e intolerâncias, e também, se for o caso, a natureza do diluente presente nos comprimidos ou nas cápsulas com que se vai preparar o medicamento manipulado (<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>).

Para além das desvantagens já referidas associadas à preparação de papéis, há ainda que considerar que a pulverização de comprimidos ou a abertura de cápsulas pode, em certos casos, comprometer a estabilidade da substância activa, devido ao grande aumento da sua superfície de exposição. Além disso, no caso dos comprimidos se apresentarem revestidos e o revestimento tiver como função proteger a substância activa da degradação devida á acção do suco gástrico, a sua pulverização não constitui uma opção tecnicamente correcta (<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf>).

Cápsulas

No caso das cápsulas de gelatina dura, se não há outra forma farmacêutica de administração possível para um fármaco concreto, em certas situações é possível diluir o conteúdo da cápsula previamente numa pequena quantidade de líquido (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Comprimidos

Existem diferentes tipos de comprimidos que se utilizam em pediatria, como os comprimidos

mastigáveis e orodispersíveis, que se “fragmentam” na boca e posteriormente são deglutidos. Podem utilizar-se em crianças maiores de 2 anos, sempre debaixo da supervisão de um adulto, para evitar riscos de aspiração ou ingestão de fragmentos grandes. Estes comprimidos não necessitam de desagregantes na sua composição e contêm correctores do sabor e do aroma. Um diluente muito utilizado nestes casos é o manitol, que produz uma sensação refrescante na boca, minimizando alguns problemas de sabor. O ideal é que a formulação contenha edulcorantes não carcinogénicos. Um exemplo importante são os comprimidos mastigáveis de vitaminas (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Os constantes avanços da indústria farmacêutica permitiram o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis cuja administração é possível mesmo com idade inferior a 6 anos (Buck, 2005). Estes comprimidos podem ser colocados na boca, onde se dispersam por acção da saliva, ou podem ser dispersos em pequena quantidade de líquido e administrados oralmente, razão pela qual os pacientes devem evitar beber ou comer até total dissolução da medicação. Como tem um sabor agradável, tornam-se fáceis de administrar garantindo que a dose é totalmente ingerida. Contudo, estas formulações possuem um custo associado bastante elevado (Buck, 2005).

Nestes últimos tempos foram-se desenvolvendo formas de libertação modificada que apresentam vantagens de tabelas posológicas mais cómodas, coincidindo com as principais refeições e menor número de tomas/dia (Breitkreutz *et al*, 2007;Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Formas sólidas efervescentes

As formas de dosificação efervescentes incluem comprimidos, granulados e pós, que se dissolvem em água para a sua administração. Há que comprovar que o produto efervescente está totalmente dissolvido antes da sua administração, e em alguns casos a quantidade de líquido necessário para a sua dissolução é alta, o que supõe um problema para a aceitação pelas crianças. Portanto, as crianças não devem beber o preparado até a efervescência ter terminado, para diminuir a ingestão de bicarbonato (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

3.4.1.2. Administração Rectal

A administração rectal permite a veiculação fácil, rápida e não dolorosa de fármacos, podendo ser uma alternativa à via oral ou IV (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Existem um grande número de razões para aconselhar o uso de formas farmacêuticas rectais:

- o paciente não pode tomar medicação por via oral ou esta é contra-indicada (por exemplo, devido a náuseas e vômitos, obstrução gastrointestinal, uso de sonda nasogástrica contínua ou inconsciência);

-efeitos sistêmicos são necessários por exemplo para gerir ataques de epilepsia (exemplo solução rectal de diazepam) (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005);

-são requeridos efeitos locais por exemplo, nas preparações laxantes (exemplo supositórios de glicerina), ou preparações anti-inflamatórias (supositórios de sulfassalazina ou prednisolona);

- as formas orais são rejeitadas por causa da palatibilidade (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Contudo, a biodisponibilidade da maioria dos fármacos por esta via é limitada devido, em parte, à área reduzida de absorção rectal, ao escasso número de transportadores disponíveis para a absorção do fármaco e a um volume de dissolução do fármaco diminuto para a dissolução do fármaco. Adicionalmente, a defecação involuntária (presença de matéria fecal ou diarreia), comum em crianças pequenas podem igualmente reduzir a biodisponibilidade do fármaco, convertendo-se numa via pouco recomendável, salvo casos concretos; mas pode ser utilizada como alternativa a outras vias pela sua rápida absorção.A penicilina ou a fenitoína são dois dos fármacos que não podem ser administrados por esta via (Herrera *et al*, 2007; Atienza *et al* 2003).

As formas farmacêuticas rectais mais relevantes para pediatria são os supositórios e os enemas (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Os *supositórios* são formas farmacêuticas sólidas cuja forma, superfície, volume e consistência facilitam a sua administração por via rectal. O tamanho dos supositórios deve estar relacionado com a idade do paciente. Assim, os supositórios para lactentes e supositórios infantis só podem pesar 1g, a metade do que para o adulto (Herrera *et al*,2007;Atienza *et al* 2003).

Os *enemas* são formas farmacêuticas líquidas destinadas á administração rectal. O volume dos enemas deve estar relacionado com a função (local– para efeito laxativo ou anti-inflamatório

ou sistêmica-para efeito antipirético, analgésico, sedativo ou anticonvulsivente) e com a idade do paciente, sendo aceitáveis em pediatria volumes 1-5 ml. O dispositivo aplicador deve ter a longitude adequada à criança e deve permitir uma fácil libertação do produto (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al* 2003).

Assim, a administração rectal de enemas de diazepam para o tratamento de convulsões leva a níveis semelhantes à administração intravenosa;é o exmplo o enema de hidrato de cloral, que se emprega como hipnótico em crianças antes de um exame (Glass *et al*,2006;Méndez *et al*,2006).

Os excipientes usados em formas rectais não devem ser irritantes para a mucosa rectal para a população pediátrica. Por exemplo, bases de polietilenoglicol podem causar irritação na mucosa rectal devido à natureza higroscópica. Esta pode ser reduzida envolvendo o supositório em água antes de ser administrado (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005;Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al*,2003).

3.4.1.3. Administração de Injectáveis

Os injectáveis de pequeno volume destinados a população infantil devem cumprir os requisitos das preparações para via parenteral, que são: transparência, neutralidade, isotonia, esterilidade e apirogenia (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al*, 2003).

A administração de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial devido ao pequeno calibre das veias e emprego de pequenos volumes (expondo erros de diluição) (Herrera *et al*, 2007;Atienza *et al*, 2003).

As preparações injectáveis contendo álcool benzílico têm sido relacionadas com a ocorrência de síndrome respiratória em prematuros e crianças. Possivelmente, o metabolito promove acidose metabólica, o que aumenta a hemorragia intraventricular e conseqüente mortalidade (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005).

No que respeita às considerações que é necessário ter em conta na formulação relativamente à dor na administração da injeção pode citar-se o uso de pH fisiológico para substâncias activas estáveis. Usando um pH não fisiológico deve ser o mais baixo possível estando associado a desconforto e dor local, nomeadamente os tampões que contêm citratos (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005).

3.4.1.3.1 Administração Endovenosa

A utilização desta via de administração encontra-se reservada para situações de estados clínicos complicados como doenças graves, em situações de vômitos, diarreia, necessidade de acção farmacológica rápida, ou em caso de inexistência ou impossibilidade de administração do fármaco sob outra forma farmacêutica (Herrera *et al*, 2007; Breitreutz *et al*, 2007).

A administração EV de um medicamento é efectuada directamente na corrente sanguínea de onde é distribuído pelo organismo e deste modo a sua acção terapêutica é muito rápida (Herrera *et al*, 2007; Breitreutz *et al*, 2007).

Os problemas de administração de fármacos por esta via são a hiperosmolaridade de algumas soluções, o diminuto limite de administração de fluidos em doentes pediátricos, a dor causada pela administração ou a fobia que algumas crianças apresentam às agulhas. Adicionalmente, a administração EV implica a localização de veias, o que se torna difícil mesmo com a criança inconsciente (Herrera *et al*, 2007; Breitreutz *et al*, 2007).

Para a administração por via EV de medicamentos em recém-nascidos, as mais utilizadas são as veias do couro cabeludo. O volume máximo de fluidos intravenosos que se pode administrar a população pediátrica depende do peso (Tabela XVIII). No cálculo deste volume máximo também há que ter em conta os volumes administrados com os fármacos e os volumes usados para limpar a via, que podem oscilar entre 3 e 20 ml (Herrera *et al*, 2007; Breitreutz *et al*, 2007).

Tabela XVIII- Volumes máximos de fluidos intravenosos administrados à população pediátrica segundo o peso (adaptado de Herrera *et al*, 2007)

Peso (Kg)	Tabela posológica
< 1-1,5	150 ml/kg
1,5-2,5	120 ml/kg
2,5-10	100 ml/kg
10-20	1000 ml + 50 ml por cada kg > 10
< 20	1000 ml + 20 ml por cada kg > 20

Os excipientes presentes em algumas das formulações intravenosas podem causar algumas reacções adversas. Há casos de hiperosmolaridade resultante da administração intravenosa de

preparação de multivitamínicos contendo propilenoglicol. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em recém-nascidos devido á função renal imatura (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*,2007).

3.4.1.3.2 Administração Intramuscular

A utilização desta via de administração encontra-se reservada para situações semelhantes às descritas para a via EV, podendo ser um procedimento invasivo e doloroso, que sofre um processo de absorção que se traduz num *onset time* mais longo que a via EV (Herrera *et al*, 2007; Breitkreutz *et al*, 2007).

A injeção por via intramuscular (IM) em crianças não se pode aplicar no glúteo, como nos adultos, já que esta zona é pequena e está formada principalmente por tecido adiposo; por isso recomenda-se realizar a injeção ao nível dos músculos deltóides do braço ou dos músculos da coxa (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*,2007).

Dependendo da idade e do volume que se administra, existem tabelas que recomendam o grupo muscular mais adequado, sempre que a criança tenha um desenvolvimento muscular normal (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*,2007).

O volume máximo que se deve administrar até aos 3 anos de idade é de 1 ml; de 3 até 7 anos de 1,5 ml; de 7 a 16 anos, 2ml. A injeção IM em lactentes e crianças menores de 3 anos somente está indicada na zona do músculo vaso lateral externo. A partir dos 3 anos, as áreas de injeção IM são semelhantes às do adulto (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*,2007).

A área deltóide utiliza-se para a administração de fármacos de 1 ml ou menos, principalmente para vacinas (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*, 2007).

3.4.1.3.3 Administração Subcutânea

A via IM é a mais dolorosa e por isso prefere-se a injeção por via subcutânea (SC) em crianças, sempre que seja possível. O lugar da injeção pode, em crianças, ser geralmente a superfície anterior da coxa. O volume da injeção não deve ser superior a 1 ml (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*,2007).

Juntamente com a via IM, é muito utilizada para administração de vacinas (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*, 2007).

3.4.1.4 Administração Pulmonar

A absorção sistémica a partir das vias respiratórias permite a administração de fármacos por esta via, podendo representar uma alternativa viável para doentes com um quadro clínico não grave, sem entubamento e sem lesões nas vias respiratórias superiores. No entanto, é necessário ter em conta que a capacidade inspiratória/expiratória da criança é reduzida e que a técnica imposta por esta via de administração é de difícil execução para crianças pequenas, apesar da possibilidade de utilização de máscaras de apoio (Herrera *et al*, 2007; Breikreutz *et al*, 2007).

O número de medicamentos para administração por esta via é muito limitado, sendo mais frequente a sua utilização em doenças pulmonares como a asma (Herrera *et al*, 2007; Breikreutz *et al*, 2007).

Com esta via consegue-se uma maior rapidez de acção, podem administrar-se doses mínimas eficazes, obtém-se concentrações elevadas no local de acção e diminuem as concentrações plasmáticas, com o que se minimizam os efeitos colaterais. Mas o mais importante é que a técnica de administração seja correcta são os dispositivos e acessórios, já que assim eficácia terapêutica poderá ser escassa (Herrera *et al*, 2007; Breikreutz *et al*, 2007).

Os inaladores pressurizados são dispositivos para administração de fármacos por inalação. O fármaco encontra-se em solução ou suspensão junto com outros excipientes numa mistura propulsora líquida, dentro de um depósito pressurizado com uma válvula dosificadora, que quando accionada liberta uma dose pré-fixa sob a forma de aerossol (Herrera *et al*, 2007; Breikreutz *et al*, 2007).

Os espaçadores ou câmaras de inalação são acessórios extensores que aumentam a distância entre o dispositivo inalador e a boca do paciente. Estes dispositivos fazem que a velocidade de saída do aerossol seja mais lenta, determinando, assim um aumento da sedimentação pulmonar com as partículas de menor tamanho e uma diminuição do impacto orofaríngeo e o depósito bucal. Estão desenhadas para evitar a dificuldade de realizar uma correcta sincronização, porque facilitam a coordenação do accionar do inalador e a inspiração do paciente (Herrera *et al*, 2007; Breikreutz *et al*, 2007).

Existem diferentes tipos e câmaras de inalação. As câmaras para adultos e crianças maiores só podem ter um volume de aproximadamente 750 ml. Para lactentes e crianças pequenas, o

tamanho oscila entre 150 e 350 ml, e só acrescentam uma máscara facial que se ajusta à boca e nariz da criança. O volume das câmaras é diferente para adultos e crianças, devido a que os parâmetros de ventilação são diferentes em ambos (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*,2007).

Em geral pode afirmar-se que a utilização de inaladores pressurizados com câmaras espaçadoras é a forma mais recomendável para a terapia de pacientes pediátricos com patologias respiratórias (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*,2007).

Os inaladores de fármacos em pó são de administração mais fácil e estão especialmente indicados em crianças a partir de 5 anos, já que realizam melhor a técnica inalatória (Herrera *et al*,2007;Breitkreutz *et al*, 2007).

3.4.1.5 Administração Nasal

A via de administração nasal é utilizada mais frequentemente para administração local de fármacos. No entanto, devido à possibilidade de absorção sistémica, também pode ser utilizada para veicular fármacos sistemicamente (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*, 2007).

A absorção sistémica depende das propriedades dos fármacos, aumentando com o grau de lipofilia dos mesmos, podendo provocar irritação da mucosa nasal. A utilização desta via de administração em pediatria é limitada uma vez que é necessário manter a criança quieta.

3.4.1.6 Administração Transdérmica

A via de administração transdérmica pode ser considerada uma alternativa à via oral, mesmo em pediatria. Contudo, a veiculação de fármacos por esta via é muito reduzida uma vez que esta depende das características físico-químicas do fármaco, e também da espessura e hidratação da pele da criança (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*, 2007).

Os manipulados devem de ter em conta as modificações na pele durante a infância e dessa forma desenvolvem-se formulações relacionadas com a idade e aplicações das doses (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005).

Esta via de administração deve ser evitada em crianças com pele sensível, “rashes”, prurido ou reacções alérgicas (Breitkreutz *et al*,2007).

A biodisponibilidade por via transdérmica é, muitas vezes, difícil de prever, motivo pelo qual se reserva para crianças mais velhas a administração de analgésicos opióides. Por exemplo, a administração de escopolamina sob a forma transdérmica provoca aumentos não esperados dos seus níveis séricos provocando crises alucinogénicas (Herrera *et al*,2007).

3.4.2 Dosagem

No que se refere à adaptação da dosagem, esta não se pode traduzir apenas num simples ajuste posológico em função do peso ou superfície corporal ou idade; é também necessário ter em conta as características fisiológicas e farmacocinéticas (metabolismo, desenvolvimento dos órgãos e “clearance”) dos doentes pediátricos (Herrera *et al*, 2007;Breitkreutz *et al*,2007).

É indispensável a individualização da dose se se quer evitar os erros de medicação e melhorar a eficácia dos tratamentos farmacológicos. Para o cálculo da dose de medicamentos deve ter-se em conta:

a-linhas de orientação pediátricas nomeadamente guidelines;

b-evolução fisiológica permanente destes pacientes;

c-comportamento dos fármacos e as mudanças na sua farmacocinética;

d-variação na resposta farmacológica que tem lugar durante o tempo que ocorre desde o nascimento até a idade adulta (Johnson,2008).

Recomenda-se consultar a posologia nas fontes adequadas, tais como a ficha técnica do medicamento, base de dados acreditadas e publicadas por instituições de carácter científico (Johnson,2008).

É muito frequente nas bulas dos medicamentos autorizados expressões do tipo “não é determinada eficácia e segurança do produto em crianças”. No entanto, quando os conhecimentos, derivados da prática de utilização pediátrica dos medicamentos, são suficientemente sólidos informa-se nas bulas sobre a dosagem, como seguinte exemplo:

- A posologia infantil para o ibuprofeno (forma farmacêutica líquida, com dosificador de 5 ml) é a seguinte «a dose diária é do 20 mg por quilograma de peso corporal, repartida em várias tomas. Como tabela orientativa, recomenda-se as seguintes doses: crianças menores de

2 anos, 1 medida de 2,5 ml, 3-4 vezes ao dia; crianças de 3 aos 7 anos, 1 medida de 5 ml, 3-4 vezes ao dia. A crianças com menos de 30 Kg de peso no deve ultrapassar a dose de 6 medidas de 5 ml ao dia» (Johnson,2008).

Muitas vezes, a dosagem requerida para pediatria é diminuta, podendo representar um obstáculo. A dificuldade de manuseio de quantidades tão reduzidas de substância activa pode conduzir mais facilmente a erros de manipulação. Por exemplo, o Captopril está disponível no mercado português em comprimidos de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, ou 100 mg, mas a dose recomendada para um recém-nascido é de 0,1-0,2 mg/kg (Breitkreutz *et al*,2007).

De acordo com estudos recentes, a adaptação da dose a partir de uma forma farmacêutica líquida não homogénea é mais difícil do que pode inicialmente parecer; por exemplo, no caso da preparação de volumes pequenos de suspensão de amoxicilina, a uniformidade da dose revelou ser diminuta devido à rápida sedimentação da substância activa (Breitkreutz *et al*,2007).

Na tabela XIX apresentam-se alguns exemplos de substâncias activas correntemente utilizadas na terapêutica pediátrica e que não se encontram disponíveis no mercado português em formas farmacêuticas líquidas para administração por via oral. De um modo geral, os respectivos medicamentos existentes, não se destinando especificamente a uso pediátrico, apresentam-se com dosagens excessivas e sob formas farmacêuticas sólidas, nomeadamente comprimidos e cápsulas, o que dificulta a administração em pediatria, já que nestes grupos etários são conhecidas as dificuldades de deglutição de produtos sólidos (Standing *et al*, 2005;Johnson, 2008 ;Duarte, 2006).

Tabela XIX- Exemplos de substâncias activas cujas preparações líquidas para uso oral não se encontram disponíveis no mercado português (adaptado de Duarte,2006)

Substância activa	Usos
Acetazolamida	Hidrocefalia; glaucoma; epilepsia; edema
Acetato de flecainida	Arritmia ventricular e supraventricular
Captopril	Hipertensão arterial; insuficiência cardíaca congestiva

Espironolactona	Edema associado à excreção excessiva de aldosterona; hiperaldosteronismo primário; hipertensão arterial
Fenobarbital	Epilepsia; hiperbilirrubinémia neonatal
Hidroclorotiazida	Hipertensão arterial; diabetes nefrogénica insípida; Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; edema associado a síndrome nefrótico
Hidrocortisona	Insuficiência adrenocortical; hiperplasia adrenal congénita
Furosemida	Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; edema associado a doença hepática; edema associado a doença renal; hipertensão arterial
Enalapril	Hipertensão arterial; insuficiência cardíaca congestiva; disfunção assintomática do ventrículo esquerdo
Metronidazol	Giardíase; amebíase; infecções por bactérias anaeróbias; balantidíase
Nitrofurantoína	Infecções do tracto urinário
Ranitidina	Úlceras duodenais e gástricas; refluxo gastro-esofágico; esofagite erosiva
Rifampicina	Tuberculose; meningite meningocócica; Infecções por <i>Haemophilus influenza</i> tipo B; infecções estafilocócicas
Trimetoprim	Infecções do tracto urinário; otite média aguda

Deste modo, é importante proceder ao controlo de uniformidade de teor das formas farmacêuticas, de forma a garantir a segurança e eficácia terapêutica, evitando problemas graves com consequências hipoterapêuticas ou hiperterapêuticas (Duarte, 2006).

3.4.3 Substância Activa

A escolha da substância activa é efectuada em função do quadro clínico do doente. De forma a garantir a estabilidade do fármaco, idealmente deveriam ser utilizados substâncias activas puras, uma vez que as formas farmacêuticas comerciais, como, por exemplo, comprimidos pulverizados poderá incluir na formulação partículas insolúveis e/ou, excipientes, que não são adequados a meio líquido aos doentes pediátricos (Glass *et al*, 2006; Méndez *et al*, 2006).

3.4.4 Excipientes mais habituais na formulação pediátrica

Os excipientes devem ser substâncias sem actividade farmacológica e acrescentam-se às substâncias activas mas em situações que podem dar origem a efeitos indesejados. Têm um papel muito importante nas formulações destinadas a população pediátrica, já que para conseguir a dose adequada à substância activa se deve diluir em quantidades muito maiores de excipiente ajudando a modificar propriedades organolépticas do fármaco e melhorar a biodisponibilidade do produto final (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

O uso de excipientes é imprescindível na elaboração dos medicamentos pediátricos. Devem utilizar-se o menor número possível por especialidade farmacêutica e sempre aqueles que estão grandemente descritos e estudados. Deve proporcionar-se uma informação o mais completa possível da composição tanto no prospecto como na cartonagem, e indicar também os possíveis efeitos adversos (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Eleição dos excipientes:

-dirigida por bibliografia;

-adaptada ao paciente;

-segundo a forma farmacêutica (Herrera *et al*;2007).

As características metabólicas e fisiológicas dos doentes pediátricos impõem restrições no que respeita aos excipientes e respectivas concentrações nas formulações pediátricas, uma vez que estes podem conduzir a reacções de toxicidade (tabela XX) (Johnson, 2008).

Tabela XX - Excipientes e reacções adversas em pediatria (adaptado de Johnson, 2008).

Excipiente	Administração	Reacção Adversa
Sacarose	Oral, parentérico	Possibilidade de cáries dentárias; Contra-indicado em paciente com intolerância hereditária à frutose.
Sorbitol	Oral	Contra-indicado em paciente com intolerância hereditária à frutose; diarreia
Lactose	Oral	Diarreia; intolerância à lactose
Aspartame	Oral	Fenilcetonúria

Frutose	Oral, parentérico	Contra-indicado em paciente com intolerância hereditária à frutose.
Sais de alumínio	Oral, parentérico	Encefalopatia; anemia microcítica; osteodistrofia
Etanol	Oral, parentérico	Neurotoxicidade; hipoglicemia
Álcool benzílico	Oral, parentérico	Neurotoxicidade; acidose metabólica
Propilenoglicol	Oral, parentérico	Neurotoxicidade e hiperosmolaridade
Polietileno glicol	Parentérico	Acidose metabólica
Polissorbato 20 e 80	Parentérico	Fallhas renais e hepáticas
Benzoatos e Para-hidroxi benzoatos	Oral	Hiperbilirrubinémia

Conservantes - utilizam-se na mínima quantidade possível para que se cumpra o objectivo pretendido, garantir a segurança e estabilidade microbiológica e fúngica do medicamento (exemplos de *antimicrobianos*: parabens, álcool benzílico, ácido benzóico, timerosal, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e os seus sais; *antioxidantes*: sulfitos e metabissulfitos, hidroxitolueno butilado) (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Para evitar a contaminação microbiana:

- controlar as matérias-primas (pH, luz, calor e metais pesados);
- limpar e desinfectar embalagens, utensílios e mesas de trabalho e vigiar higiene pessoal;
- fechar hermeticamente as embalagens;
- seleccionar o antioxidante adequado;
- armazenar ao abrigo de fontes de calor (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

O álcool benzílico é frequentemente usado como conservante em produtos injectáveis. A imaturidade da conjugação com glicina em crianças repercute-se na menor metabolização do ácido benzóico, metabolito do álcool benzílico, cuja acumulação pode ser muito grave. A FDA recomenda não usar medicamentos com álcool benzílico ou ácido benzóico em recém-nascidos, sendo estes excipientes de declaração obrigatória. É usado acima dos 3 anos de idade, deve ser avaliado e pode ser aconselhado entre 2 e 4 anos de idade. Pode dar origem a reacções de hipersensibilidade e irritação da pele e mucosas (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

O ácido benzóico é um antimicrobiano e antioxidante adicionado às preparações farmacêuticas. A utilização deste excipiente em pediatria está associada a colapso cardiovascular, síndrome de ansiedade respiratória provocando acidose metabólica, irregularidades hematológicas, hipersensibilidade, dermatites, náuseas e angioedema (Breitkreutz *et al*,2007).

Edulcorantes – em pediatria, os caracteres organolépticos das preparações farmacêuticas, principalmente o sabor, assumem um papel muito importante na aceitabilidade da criança ao medicamento. Como forma de melhorar o sabor das preparações é comum recorrer-se a edulcorantes. Desta forma corrigem-se sabores desagradáveis que podem induzir a náuseas e vômitos (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

O seu uso é muito frequente. São capazes de transmitir um sabor idêntico à sacarose (exemplos de edulcorantes naturais: sacarose, dextrose, frutose, lactose e de edulcorantes artificiais: sacarina, ciclamato, aspartame, xilitol, manitol e sorbitol) (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Sacarose- é um dissacarídeo de glucose e frutose. É o agente edulcorante mais largamente usado. Deve ser evitado em pacientes pediátricos sofrendo de intolerância hereditária à frutose e diabetes. Para preparações a longo termo de grandes quantidades de sacarose devem ser obtidas por formulações sem açúcar, uma vez que aumenta o pH da placa dentária provocando cáries (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Frutose- deve evitar-se em pacientes com diabetes, uma vez que causa aumento da concentração da glucose no sangue ou com intolerância à frutose. Administrada por via oral em doses altas pode originar efeitos laxantes (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Sorbitol/Xilitol- são monossacarídeos que não se absorvem facilmente no intestino, pelo que se consideram seguros em caso de diabetes, mas há que ter precaução em casos de intolerância à frutose, já que ela é um metabolito do sorbitol. Pode ser considerado um substituto em caso de xarope simples. Deve evitar-se especialmente a administração intravenosa do sorbitol. Pode causar diarreia osmótica. Devido ao seu efeito laxante, requer controlo na adição às preparações farmacêuticas pediátricas (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Aspartame- é um dipeptídeo que é 150-200 vezes mais doce que a sacarose. Contém ácido

aspártico e fenilalanina, componente este último que pode ser muito prejudicial em pacientes com fenilcetonúria. Pode produzir dor de cabeça, alterações neuropsiquiátricas e reacções de hipersensibilidade e tem um potencial cancerígeno (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Diluentes e solventes- são os excipientes mais usados em pediatria. Utilizam-se para aumentar o volume do medicamento já que a substância activa, geralmente utiliza-se em quantidade muito pequena. Assim se pode preparar e dispensar com o menor erro possível (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Diluentes para preparações sólidas (celulose, dextrino-maltose, amido, lactose, dextrose, ácido cítrico, sais de cálcio, bicarbonato de sódio e potássio);

diluentes para formulações líquidas (água, sacarose em forma de xarope, glicerol, propilenoglicol, álcool, polietilenoglicol) (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

As preparações líquidas são essenciais para uso pediátrico, são as que melhor adaptam as doses que se prescrevem normalmente e que se fazem em função do peso da criança (mg/kg peso/dia). Quando muda o peso da criança, basta variar o volume da dose a administrar; sendo válida a mesma fórmula magistral para todas as crianças com a mesma patologia (Johnson;2008).

Lactose- é um dissacarídeo de glucose e galactose e é absorvido depois de sofrer hidrólise na presença da lactase intestinal. A intolerância à lactose pode estar associada a diarreia severa prolongada, desidratação e acidose metabólica (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007)

Etanol- é um solvente de uso comum em preparações líquidas orais. Os medicamentos que contêm etanol podem produzir intoxicação aguda, por sobredosagem acidental, e intoxicação crónica associada ao uso por rotina de medicamentos com etanol em terapias crónicas. A exposição crónica ao etanol pode produzir indução metabólica ao nível hepático, com as implicações de que dele derivam. Segundo os critérios da FDA, em menores de 6 anos deve-se evitar; dos 6 aos 12 anos não deve usar-se mais de 5%; em maiores de 12 anos não mais de 10%. Deve sempre ser indicada no rótulo a quantidade e qualidade (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007). (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Propilenoglicol- é um excipiente com propriedades co-solventes e antimicrobianas usado em formulações orais, tópicas e injectáveis frequentemente para substâncias o que não são

altamente solúveis em água (exemplo: fenobarnital, fenitoína e diazepam). A sua utilização deve ser evitada em crianças com idade inferior a quatro anos, uma vez que as limitações metabólicas desta faixa etária podem conduzir à acumulação deste excipiente no organismo, podendo provocar depressão do sistema nervoso central em recém-nascidos, onde a travessia da barreira hemato-encefálica é possível (Breitkreutz *et al*, 2007).

Corantes- principais objectivos da sua utilização:

-elaborar medicamentos de cor consistente e aparência agradável: associar sabor e cor;

-melhorar a eficácia da adesão terapêutica;

-ajudar à identificação (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Regra geral, as crianças preferem preparações de cores brilhantes;contudo, deve evitar-se o uso de corantes em formulações pediátricas sempre que seja possível, já que os agentes corantes podem produzir reacções de hipersensibilidade, frequentes na população pediátrica. Assim, a tartrazina pode dar origem ao aparecimento de reacções anafiláticas (Castellano *et al*,2004;Herrera *et al*;2007).

Os excipientes aqui mencionados são uma pequena amostra dos excipientes que devem ser utilizados com precaução em pediatria. Sabendo que o conhecimento científico é refutável, é importante efectuar um estudo prévio que esclareça qual a concentração e excipientes capazes de garantir a estabilidade e segurança das preparações pediátricas.

3.5 Hidrato de Cloral

O Hidrato de cloral (HC) foi identificado como um dos fármacos cuja manipulação é mais frequente em meio hospitalar (Nunn *et al*,2005).

3.5.1 Indicações terapêuticas

A utilização do HC está documentada desde 1869 como um hipnótico e sedativo de actividade farmacológica semelhante aos barbitúricos. O HC possui indicação terapêutica para insónia ou como pré-medicação em pediatria, como ansiolítico em exame de diagnóstico e em procedimentos médicos, incluindo procedimentos dentários, permitindo a realização destes exames de forma segura e bem sucedida (Dalal *et al*,2006;Buck, 2005).

O recurso ao HC continua a ser comum em pediatria uma vez que este fármaco revela segurança e eficácia na capacidade de sedação (80-90%), biodisponibilidade elevada por via oral e rectal, assim como reacções adversas reduzidas quando utilizado pontualmente como pré-medicação (Dalal *et al*,2006).

De forma a comprovar a segurança e eficácia do HC, têm vindo a ser desenvolvidos diversos estudos comparativos entre o HC e outros fármacos de acção semelhante, nomeadamente o midazolam ou o fenobarbital. A realização destes estudos provou que o HC continua a representar uma opção terapêutica válida quando comparado com outros sedativos e hipnóticos existentes no mercado farmacêutico (Dalal *et al*,2006).

3.5.2 Mecanismo de acção

O mecanismo de acção do HC não se encontra totalmente esclarecido, sabendo-se que provoca depressão não específica do SNC (Dalal, 2006).

3.5.3 Interações Medicamentosas

No que respeita a interações medicamentosas, o HC potencia a acção de fármacos depressores do sistema nervoso central, como benzodiazepinas, barbitúricos; interagindo ainda com a varfarina e a furosemida (Dalal *et al*,2006).

3.5.4 Farmacocinética

O HC é absorvido rapidamente por via oral ou rectal. Quando o HC é administrado em dose hipnótica, os primeiros efeitos terapêuticos ocorrem 10 a 15 minutos após a administração e a sedação ocorre em 30 a 60 minutos, podendo persistir durante 4 a 8 horas. Como pré-medicação em pediatria, a sedação ocorre em quinze minutos e o sono dentro de quarenta minutos, sendo que a criança recupera a total consciência em duas horas (Dalal, 2006;Buck, 2005).

Em pediatria, a dose necessária para atingir um determinado efeito terapêutico varia consoante a idade do doente. Em prematuros, recém-nascidos e lactentes, normalmente uma dose única é suficiente para a sedação ser atingida. Para crianças e adolescentes poderá ser necessário a administração de doses suplementares de forma a ser atingido o efeito terapêutico (Patel,2005;Buck, 2005).

A dosagem pediátrica para pré-medicação é maior que a dos adultos; inicialmente a dose de HC é de 50-100 mg/Kg e, caso o paciente não esteja a dormir após 30 minutos, deve de ser administrada uma dosagem adicional de 25-125 mg/Kg até um máximo de 2000 mg (Patel, 2005;Buck,2005).

O HC é metabolizado em tricloroetanol e ácido tricloroacético, os dois principais metabolitos activos. Contudo, os metabolitos do HC possuem uma acção tóxica para o organismo, traduzida por hiperbilirrubinémia, acidose metabólica, depressão respiratória, hipertonia e ainda risco carcinogénico. O tempo de semi-vida do HC é de apenas três minutos mas os seus metabolitos possuem um longo tempo de semi-vida (Dalal *et al*,2006;Buck, 2005).

De forma a evitar a exposição do organismo aos efeitos tóxicos do HC, o ideal será manter o efeito terapêutico do HC sem necessidade de administração de doses de manutenção evitando a acumulação dos metabolitos do HC no organismo. Contudo, o *onset time* imprevisível e o tempo de semi-vida do HC impõem, muitas vezes, a administração de doses de manutenção, com todas as desvantagens a elas associadas (Buck, 2005).

3.5.5 Estabilidade das formulações de Hidrato de Cloral

Em Portugal não existe nenhuma forma farmacêutica comercial aprovada cuja substância activa seja os HC, o que conduz à manipulação da substância activa (Formulário,2007).

Contudo no caso específico do HC é um tricloroacetaldeído monohidratado, com propriedades corrosivas quando em contacto com as membranas e irritante quando em contacto com as mucosas, podendo provocar náuseas, vômitos, diarreia ou dores de estômago. É muito solúvel em água, solúvel em álcool, clorofórmio e éter, possui um pH de 3,5-5,5 quando em solução, sendo ainda compatível com meios alcalinos. Quando exposto ao oxigénio sofre volatilização lenta (Buck, 2005).

Devido às propriedades irritantes e corrosivas do HC, a sua administração restringe-se à via oral, sob a forma de xarope ou cápsulas de gelatina, ou à via rectal, sob a forma de enemas ou supositórios (Dalal *et al*,2006;Buck,2005).

No que respeita às formulações orais de HC, as cápsulas de gelatina não podem ser uma alternativa para crianças com idade inferior a seis anos e a alternativa poderá ser a preparação de uma solução líquida para administração oral (Dalal *et al*,2006).

As formulações orais líquidas de HC permitem uma absorção e distribuição rápida no organismo, contudo, o *onset time* pode não ser compatível com uma necessidade rápida de efeito terapêutico. Será ainda importante realçar que a formulação oral de HC não permite a sua utilização para administração de doses de manutenção, uma vez que a sedação impede a criança de deglutir correctamente (Dalal *et al*,2006).

A formulação oral líquida de HC apresenta um sabor desagradável que prejudica a aceitabilidade da criança ao medicamento, o que pode ser minimizado pelo uso de edulcorantes. Como tal, de forma a melhorar o sabor da preparação poderá recorrer-se, por exemplo, à adição de sacarose, 3 g por cada 5 ml, para obter um bom efeito edulcorante. Esta quantidade de açúcar pode induzir cáries dentárias nas crianças, além de impossibilitar a administração desta preparação em crianças diabéticas ou com intolerância à frutose. Contudo, a quantidade de sacarose presente na preparação possui actividade conservante que poderá, dependendo da concentração, dispensar a utilização de conservantes (Patel *et al*,2005).

A sacarina sódica é um edulcorante alternativo à sacarose, apesar de não possuir actividade conservante. Deste modo, a escolha da sacarina sódica implica a adição de conservantes, como o propilenoglicol ou álcool benzílico, cuja utilização é limitada, devido à toxicidade apresentada, em doentes pediátricos. Como alternativa à sacarina sódica, poderia ser utilizado outro edulcorante como aspartame, frutose, lactose ou sorbitol; contudo, a adição de conservante seria novamente necessária além de que estes excipientes possuem efeitos adversos em doentes pediátricos (Patel *et al*,2005).

Dadas as limitações existentes na via oral para formulações líquidas, a via rectal poderá ser uma opção válida. A via rectal garante a administração e consequente, absorção de HC diminuindo o *onset time*, e evitando a problemática do sabor da preparação, podendo diminuir a administração de doses de manutenção caso se utilizem formas rectais de libertação controlada (Tetelbaum *et al*, 2005;Buck, 2005).

No que respeita aos enemas de HC, esta forma farmacêutica é pouco utilizada em pediatria, apresentando alguma dificuldade de administração em crianças pequenas. (Dalal *et al*,2006).

As formulações de supositórios de HC também revelam problemas de manipulação. O HC baixa o ponto de fusão das bases hidrófilas (PEG's) e bases gordas (MC) utilizadas na

formulação de supositórios. A diminuição do ponto de fusão das bases traduz-se numa diminuição da estabilidade da preparação farmacêutica dificultando a administração da forma farmacêutica, uma vez que a consistência não é ideal para a sua aplicação. Porém, a formulação desta forma farmacêutica é possível, sendo necessário proceder ao armazenamento refrigerado (3-7 °C) dos supositórios como forma de manter a sua consistência e impedir a volatilização da substância activa (Tetelbaum *et al*,2005;Buck,2005).

As formas farmacêuticas rectais de libertação controlada surgem como opção viável para o reduzido tempo de semi-vida do hidrato de cloral e para a toxicidade dos seus metabolitos. Desta forma, procede-se à libertação controlada e constante de HC, evitando as doses de manutenção e minimizando os efeitos tóxicos dos metabolitos do HC (Tetelbaum *et al*, 2003;Buck,2005). Os supositórios de libertação controlada de HC em bases MC revelaram-se viáveis e fáceis de preparar em hospital; contudo devem ser mantidos no frigorífico de forma a evitar a volatilização do HC e facilitar a sua aplicação (Dalal *et al*,2006).

O HC é considerado seguro para administração pontual como pré-medicação para exames médicos. A inexistência de estudos que proponham outro fármaco com um efeito sedativo superior em eficácia ou segurança, traduzem-se numa relutância de prescrições alternativas ao HC como pré-medicação sedativa/ansiolítica para exames de diagnóstico. Contudo, as suas limitações de manipulação exigem um maior investimento por parte da indústria farmacêutica na realização de estudos para as colmatar (Dalal *et al*,2006).

3.6 Conclusão

A formulação ideal em pediatria minimizaria a dose e a frequência, teria uma margem terapêutica larga, facilidade de administração e quantidade mínima de excipientes não tóxicos. Adicionalmente seria fácil de produzir, estável, barata e comercialmente viável (Buck,2005; Bartelink *et al*,2006).

A elaboração de medicamentos para uso pediátrico é um campo muito complexo que implica a manipulação de dosagens muito pequenas, a escolha de excipientes adequados assim como a elaboração de estratégias multifacetadas para a produção de medicamentos cuja manipulação permita de forma fácil e rápida a obtenção de medicamentos cuja manipulação permita a sua adaptação às características específicas de cada doente pediátrico. Adicionalmente, a existência de determinadas patologias conduz à necessidade de procurar alternativas

terapêuticas que garantam o acesso desta sub-população aos fármacos necessários para a sua terapêutica (Johnson,2008).

Urge a elaboração de normas de manipulação de fármacos para que a uniformização da manipulação assim como a qualidade e eficácia dos mesmos sejam garantidas. Contudo, a falta de interesse por parte da indústria farmacêutica dificulta a investigação nesta área, evitando uma evolução no conhecimento sobre a utilização de fármacos *off-label* em pediatria, assim como no desenvolvimento de formas farmacêuticas alternativas para administração nesta faixa etária.

III. PARTE

Conclusão e perspectivas futuras

Numerosas substâncias activas correntemente usadas na farmacoterapia não são disponibilizadas pela indústria farmacêutica em formas farmacêuticas líquidas para administração por via oral em criança.

A publicação do Formulário Galénico Português permitiram disponibilizar um instrumento tecnologicamente avançado e adaptado às necessidades da terapêutica contemporânea, de apoio à preparação de medicamentos nas farmácias comunitárias e hospitalares portuguesas, promovendo, em simultâneo, a qualidade dos produtos preparados e a sua padronização e uniformização à escala nacional. Especificamente na área da pediatria, o FGP constitui um contributo de grande importância, disponibilizando informações detalhadas relativas à preparação de um número considerável de medicamentos líquidos para uso pediátrico.

No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à indústria farmacêutica europeia e americana deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através de medicamentos manipulados.

O crescente interesse nos medicamentos manipulados revelou a complexidade do processo de manipulação, o que nem sempre permite que se encontrem alternativas estáveis à terapêutica instituída através da manipulação de fármacos.

Inerente ao processo de manipulação de medicamentos encontra-se a ponderação de aspectos relacionados com a adaptação da formulação em si e ao doente. Factores como a via de administração, forma farmacêutica, dosagem, substância activa e excipientes utilizados devem ser considerados para garantir a biodisponibilidade e estabilidade da formulação, tendo sempre como objectivo máximo a eficácia e segurança do manipulado.

Cabe ao farmacêutico, como conhecedor por excelência dos fármacos, o papel fundamental no esclarecimento de dúvidas sobre a preparação de medicamentos manipulados, através do estudo das características de estabilidade do fármaco, mecanismo de acção e via de eliminação e potenciais interacções com os excipientes de forma a minimizar os riscos de

instabilidade e insegurança da preparação.

Os estudos realizados a nível europeu apontam para a urgência na elaboração de normas de manipulação e de utilização de fármacos de modo a evitar a precariedade de algumas novas formulações realizadas, garantindo a sua eficácia e segurança, e melhorando ainda as possibilidades de adaptação às necessidades específicas do doente, ao seu conforto e ao sucesso da terapêutica.

Um dos mais importantes desafios da União Europeia no futuro imediato, é o reconhecimento de que os medicamentos administrados às crianças, devem cumprir os critérios de qualidade, segurança e eficácia, tal como é obrigatório para os medicamentos aprovados para os adultos. Isto significa que os medicamentos devem ser alvo de “ autorizações de introdução no mercado”, específicas para crianças, para que haja um acesso total às novas inovações terapêuticas.

A proposta da “Regulamentação Europeia de Medicamentos para Uso Pediátrico”, tem em vista a criação de incentivos e condições necessárias ao desenvolvimento destes medicamentos.

Em suma, a saúde e o bem-estar das crianças deverão ser uma preocupação fundamental em todas as sociedades, pois elas são verdadeiramente o nosso futuro.

IV. PARTE

Referências bibliográficas

1. Farinha, Ascensão e Tavares, Paula,(2005),*Medicamentos Manipulados*, LEF Boletim 42, ano 12 Abril/Junho;
2. Farinha, Ascensão e Martins,J.M.,(2002),*Medicamentos Manipulados. Que estabilidade?*, LEF, ano 9, 2002, Abr.-Jun. Num 33;
3. Glass, Beverley D. E Haywood, Alison (2006),*Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products*, J Pharm Pharmaceut Sci., 9(3);398-426.
4. Breitreutz, Jörg e Boos, Joachim (2007),*Paediatric and geriatric drugs delivery*, Expert Opin Drug Deliv., 4(1): 37-45.
5. Woods, David J.,*Extemporaneous formulations of Oral Liquids-A guide*, disponível em <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/formulation/extemprep.pdf> [consultado em 17.02.2009];
6. Tavares, Paula, (2005), *Acondicionamento de Manipulados*, LEF Boletim 43,ano 12 Julho/Setembro;
7. *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos* ,(2007), 9ª Edição, INFARMED, Portugal;
8. INFARMED, *À análise do mercado de medicamentos no âmbito do Serviço Nacional de Saúde, em meio hospitalar*,disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/Rel_CHNM_200801.pdf, [consultado em 28/03/2009] ;
9. Nunn, T e Williams, J.;(2005),*formulation of medicines for children*, Br J Clin Pharmacol, 59:674-6.;
10. Buck, M. L.,(2005),*The use of Chloral Hydrate in Infants and Children*,Pediatric Pharmacotherapy the University of Virginia Children's Hospital, Volume 11 Number 9, pp. 189-214;
11. Dalal, P. G., Murray D., Cox T., McAllister J., Snider R., (2006), *Sedation and Anesthesia Protocols Used for Magnetic Resonance Imaging Studies in Infants : Provider and Pharmacologic Considerations*, ANESTHESIA&ANALGESIA,Vol. 103, nº4;
12. Patel, B., Campos, R.C., Fernandes, A. I., (2005), *Formulation and in vitro evaluation of choral hydrate rectal suppositories for paediatric use*, 2nd Congress of the Portuguese Society of Pharmaceutical Sciences and 6th Congress of the Portuguese-Spanish Chapter of the Controlled Release Society, 31 March-2 April, Coimbra, Portugal;
13. Balboa F, Rueda S., (2004) *Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica.Actualidad en farmacología y terapéutica*, pp. 89-98;

14. Herrera J., Montero J.,(2007), *Atención farmacéutica en pediatría*.Madrid,Elsevier,pp 29-132
15. Atienza M., Buenestado C, Martínez J.,(2003),*Atención Farmacéutica en pediatría-Manual de farmácia clínica y atención farmacéutica*.Madrid,Elsevier, pp. 363-380;
16. Castellano M,Martínez J,Atienza M.,Bautista J.,(2004),*Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría*.OFIL;14:55-62
17. Barbosa CM,Pinto S.,(2001),*Estudo Comparativo de Formulários Galénicos*.Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa;123:54-60.
18. Barbosa CM,Pinto S.,(2001),*Medicamentos Manipulados:Ponto da Situação*.Farmácia Portuguesa, 131:46-52.
19. Méndez Esteban ME, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herreros de Tejada A.,(2006),*Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría*.Rev O.F.I.L;16:4:15-28.
20. Standing JF, Tuleu C.,(2005),*Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem*. Int J Pharm.;300:56–66.
21. Permanand G, Mossialos E, McKee M.,(2007),*The EU's new paediatric medicines legislation: Serving children's needs?* Arch Dis Child; 92:808-11.;
22. Johnson TN., (2008),*The problems in scaling adult drug doses to children*. Arch Dis Child, ;93:207-11.
23. Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G,(2005),*Understanding Drugs in Children: Pharmacokinetic Maturation*, Pediatric in Review;26: 315-322;
24. Regulamento (CE) Nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004. CE ed. 12 Dezembro2006.Disponível em:<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>,[consultado em 11/03/2009)];
25. Duarte D.,(2006),*Medicamentos para Crianças.A realidade actual na União Europeia*, Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 1:9-18;
26. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN.,(2006),*Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations*. Clin Pharmacokinet ;45:1077-1097;
27. Brion,F.;Nunn,A.;Rieutord, A.,(2003),*Extemporaneous preparation of oral medicines for children in European Hospitals*, Acta Paediatric;92:486-90.

28. Ceci, A.; Felisi, M.; Baiardi, P.; Bonifazi, F.; Catapano, M.; Giaquinto, C.; Nicolosi, A.; Sturkenboom, M.; Neubert, A.; Wong, I.,(2006),*Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA):the balance after 10 years*. Eur J Clin Pharmacol,62:947-952.
29. Conroy, S.; McIntyre, J., (2005), *The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate*. Seminars in fetal & Neonatal Medicine, 10:115-122.
30. Dell'Aera, M.; Gasbarro, AR.; Padovano, M.; Laforgia, N.; Capodiferro, D.; Solarino, B.; Quaranta,R.;Dell'Erba,AS.,(2007),*Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy*.Pharm World Sci,29: 361-367.
31. Pandolfini C.; Bonati M.,(2005),*A Literature review on off-label drug use in children*, Eur. J. Pediatr,164: 552-558.
32. Paolo, ERD.; Stoetter, H.; Cotting, J.; Frey, P.; Gebri, M.; Beck-Popovic, M.; Tolsa, JF.; Foanconi, S.;Pannatier, A., (2006), Swiss Med Wkly,136: 218-222.
33. Committee on Human Medicinal Products.Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population, EMA/CHMP/PEG/194810/2005. London: European Medicines Agency;2005
,<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>[consultado em 15/03/2009];
34. Medicines for Children – The EU Paediatric Regulation. EMA ed.,2007.
www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm[consultado em 15/03/2009]
35. Formulário Galénico Português. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento — Associação Nacional das Farmácias;2001-2005.
36. Global cooperation
http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/cooperation_int.htm [consultado em 15/03/2009]

