

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



## **Formas Farmacêuticas em Pediatria**

**Sara Carolina Cachado Gomes Jacinto Valente, n°37068**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**2014**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



## **Formas Farmacêuticas em Pediatria**

**Sara Carolina Cachado Gomes Jacinto Valente, nº37068**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Ana Grenha

**2014**

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



---

(Sara Gomes Valente)

**Copyright** © Sara Carolina Cachado Gomes Jacinto Valente

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

### Agradecimentos

Todo o meu trajeto acadêmico culmina na realização desta dissertação e não poderia terminar sem agradecer às pessoas que direta e indiretamente contribuíram para a conclusão desta grande fase da minha vida. Desde já estou muito grata pelo apoio e carinho de todos que sempre estiveram do meu lado.

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais e ao meu irmão por toda a dedicação, apoio e amor incondicional em todos os momentos, mais uma vez permitiram-me concluir mais uma etapa e continuar a sonhar;

Aos meus colegas mais queridos pela boa disposição, pela entreatajuda, pela amizade;

Às minhas amigas, mesmo estando longe, estiveram sempre comigo;

Ao Gonçalo, pela motivação, pelo carinho e paciência;

A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que contribuíram para a minha formação acadêmica;

À minha orientadora, Professora Ana Grenha, pela dedicação e disponibilidade, pelos apontamentos, observações e comentários que constituíram sempre como uma grande-valia na realização desta dissertação.

Eternamente grata, foi um percurso maravilhoso.

### Índice

Índice de Figuras.....	viii
Índice de tabelas .....	ix
Abreviaturas .....	x
Resumo.....	11
Abstract .....	12
1. Introdução.....	13
2. População Pediátrica .....	15
2.1. Classificação da população pediátrica- diferenças fisiológicas .....	16
2.1.1. Recém-nascido de pré-termo.....	16
2.1.2. Recém-nascido de termo .....	16
2.1.3. Lactentes e criança pequena (28 dias a 23 meses) .....	17
2.1.4. Crianças (2 a 11 anos).....	17
2.1.5. Adolescentes .....	17
2.2. Posologia Pediátrica .....	17
3. Desenvolvimento farmacocinético.....	20
3.1. Absorção.....	20
3.1.1. Via Oral .....	20
3.1.2. Via Bucal .....	22
3.1.3. Via Intramuscular .....	22
3.1.4. Via Tópica .....	23
3.1.5. Via Retal.....	23
3.1.6. Via Pulmonar .....	24
3.1.7. Via Nasal .....	24
3.2. Distribuição.....	24
3.2.1. Água/gordura corporal.....	24
3.2.2. Ligação às proteínas .....	25
3.3. Metabolismo .....	25
3.3.1. Metabolismo de fase I.....	26
3.3.2. Metabolismo de fase II.....	27
3.4. Eliminação .....	28
4. Fatores farmacodinâmicos.....	29
5. Farmacogenómica: Impacto na população pediátrica .....	30
6. Formas farmacêuticas e vias de administração .....	32

6.1. Administração Oral.....	32
6.1.1. Formas farmacêuticas líquidas orais .....	33
6.1.2. Formas farmacêuticas sólidas orais .....	34
6.2. Administração por Via Bucal e Via Sublingual.....	38
6.2.1. Comprimidos bucais e sublinguais .....	38
6.2.2. Preparações muco adesivas .....	39
6.2.3. Pastilhas.....	39
6.2.4. Preparações líquidas .....	39
6.3. Administração Retal .....	40
6.3.1. Supositórios.....	40
6.3.2. Enemas .....	41
6.4. Administração Cutânea e Transdérmica .....	41
6.4.1. Administração cutânea.....	41
6.4.2. Administração transdérmica .....	42
6.5. Administração Parentérica.....	43
6.6. Administração Nasal.....	44
6.6.1. Gotas nasais.....	44
6.6.2. <i>Sprays</i> nasais .....	45
6.6.3. Pós para inalação.....	45
6.7. Administração Via Pulmonar .....	46
6.7.1. Inaladores pressurizados com válvula doseadora.....	46
6.7.2. Inaladores de pó seco.....	46
6.7.3. Nebulizadores.....	47
6.8. Administração Via Ocular e Auricular .....	47
7. Idade, Desenvolvimento e Formas Farmacêuticas de Escolha .....	49
8. Desafios no desenvolvimento de formulações pediátricas .....	52
8.1. Excipientes.....	52
8.1.1. Conservantes .....	53
8.1.2. Edulcorantes.....	54
8.1.3. Diluentes e Solventes .....	55
8.1.4. Corantes .....	56
8.1.5. Avaliação da presença de corantes em diferentes formulações .....	56
8.2. Palatabilidade .....	58
8.2.1. Seleção do sabor .....	58

8.2.2. Efetividade dos edulcorantes .....	59
8.3. Disfagia .....	60
9. Necessidade de melhores medicamentos em pediatria .....	61
9.1. Medicação não autorizada e <i>off-label</i> .....	61
9.1.1. Incidência da medicação <i>off-label</i> e não autorizada .....	62
9.1.2. Riscos associados ao uso de medicação <i>off-label</i> e não autorizada .....	62
10. Indústria e medicação pediátrica .....	64
11. Preparação de medicamentos manipulados.....	66
11.1. Manipulados em Pediatria .....	67
11.1.1. <i>Troches/Lozenges</i> - Pastilhas.....	67
11.1.1.3. <i>Chewable troches</i> .....	69
11.1.2. <i>Popsicles</i> .....	69
12. Conclusão .....	71
ANEXOS .....	73
Anexo I.....	73
Anexo II.....	76
Bibliografia.....	78

## Índice de Figuras

<b>Figura 3.1-</b> Alterações cutâneas ao longo da idade. Adaptado de Wood, 2003.....	23
<b>Figura 6.1-</b> Minicomprimidos: reduzido tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais. Retirado de Zerbini & Ferraz, 2011. ....	36
<b>Figura 7.1-</b> Formulações farmacêuticas prescritas em relação à idade (anos). Retirado de Schirm et al, 2003. ....	51
<b>Figura 8.1-</b> Comparação entre os requisitos principais dos princípios ativos com os dos excipientes.....	52
<b>Figura 8.2-</b> Cavidade bucal de uma criança (A) vs adulta (B).....	60
<b>Figura 11.1-</b> Prescrição de <i>popsicles</i> de nistatina. Retirado de Thompson & Davidow, 2009... ..	70

## Índice de tabelas

<b>Tabela 2.1-</b> Classificação da população pediátrica adotada pela FDA e EMA. Retirado de Pinto & Barbosa, 2008. ....	15
<b>Tabela 2.2-</b> Regras e fórmulas para o cálculo da dose pediátrica com base no peso e idade do paciente. Retirado de Pinto & Barbosa, 2008. ....	18
<b>Tabela 2.3-</b> Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA). Retirado de Koren, 2010. ....	19
<b>Tabela 3.1-</b> Absorção oral de vários fármacos no recém-nascido em comparação com crianças de mais idade e adulto. Retirado de Koren, 2010. ....	21
<b>Tabela 3.2-</b> Fatores fisiológicos dependentes da idade que influenciam a absorção gastrointestinal e a farmacocinética em relação aos níveis da população adulta. Adaptado de Alcorn & McNamara, 2003. ....	22
<b>Tabela 3.3-</b> Valores de água corporal total e de gordura presente nos recém-nascidos, em crianças com 4 e 12 meses de idade e na fase adulta (relacionado com um percentual da massa corporal total). Adaptado de Alcorn & McNamara, 2003. ....	25
<b>Tabela 3.4-</b> Atividade <i>in vitro</i> do citocromo P450 (CYP) em diferentes estados da infância em relação ao adulto. Retirado de Alcorn & McNamara, 2003. ....	26
<b>Tabela 6.1-</b> Aceitabilidade da criança em relação ao tamanho dos comprimidos. Retirado de Nunn, 2011. ....	36
<b>Tabela 7.1-</b> Relação entre formas farmacêuticas e idade da criança. Retirado de European Medicines Agency, 2006. ....	50
<b>Tabela 8.1-</b> Relação entre o sabor e a sensação proporcionada ao paciente. Adaptado de European Medicines Agency, 2006, e pharmaceutical compounding. ....	59
<b>Tabela 8.2-</b> Relação entre o sabor e a condição patológica do paciente. Retirado de European Medicines Agency, 2006. ....	59

### Abreviaturas

<b>ADME</b>	Processo de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação
<b>AIM</b>	Autorização de introdução no mercado
<b>CEs</b>	Câmaras expansoras
<b>CPC</b>	Certificado Complementar de Proteção
<b>CYP</b>	Enzimas Citocromo P450
<b>DPI</b>	Inalador de pó seco
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crónica
<b>EM</b>	Metabolizador rápido
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FD&amp;C</b>	<i>Federal Food Drug &amp; Cosmetic</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IM</b>	Metabolizador intermédio
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>PIP</b>	Plano investigação pediátrica
<b>PM</b>	Metabolizador fraco
<b>pMDIs</b>	Inaladores pressurizados
<b>PUMA</b>	Autorização de introdução no mercado para uso pediátrico
<b>Q.s.</b>	Quantum satis/quanto basta
<b>RCM</b>	Resumo das características do medicamento
<b>SC</b>	Subcutâneo
<b>UE</b>	União Europeia
<b>UM</b>	Metabolizador Ultra-rápido
<b>Vd</b>	Volume de Distribuição

### Resumo

Em 2010, cerca de 21% da população europeia era constituída por crianças: uma percentagem correspondente a mais de 100 milhões de pessoas. As crianças representam um grupo da população vulnerável, com diferenças de desenvolvimento, fisiológicas e psicológicas em relação aos adultos. Não são meros “adultos pequenos”. A investigação relacionada com a idade e com o desenvolvimento, bem como a disponibilidade de medicamentos adequados, revestem-se, por isso, de particular importância.<sup>1</sup> Diferenças nos mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação em relação ao adulto e entre a própria população pediátrica, podem afetar a escolha da forma farmacêutica, dosagens, formulações e vias de administração.

Perante um desenvolvimento fisiológico tão instável, a produção de uma única forma farmacêutica ou uma via administração apropriada para toda a população pediátrica é inconcebível. Verificou-se que, em geral, a via de administração preferível era a via oral porém, a forma farmacêutica era mais imprevisível, dependia muito do subgrupo a tratar e das suas limitações, como a coordenação motora e a disfagia.

No entanto, nem sempre a forma farmacêutica ou a dose mais adequada às necessidades da população pediátrica está disponível e, normalmente, é necessário optar por uma medicação *off-label* ou não autorizada mesmo que haja a possibilidade de se verificarem riscos para a saúde da criança, para que esta tenha a possibilidade de usufruir de uma terapêutica. Com a finalidade de ajudar esta população a ter acesso a uma medicação mais segura e eficaz, foi realizado o Regulamento Pediátrico com medidas e incentivos para que a Indústria Farmacêutica apostasse no desenvolvimento de medicamentos para crianças. Pouco foi desenvolvido neste sentido

Paralelamente, a manipulação de medicamentos também surge como uma alternativa à falta de medicação na população pediátrica, com diferentes formas farmacêuticas e formulações de acordo com as necessidades do doente, como as pastilhas, *popsicles e lollipops*.

**Palavras-chave:** formas farmacêuticas; indústria farmacêutica; manipulados medicamento não autorizado; medicamento *off-label*; pediatria.

### Abstract

In 2010, about 21% of the European population consisted of children: the equivalent to more than 100 million people.

Children represent a vulnerable group of the population, with differences in the psychological and physiological development when compared to adults. They cannot be described as “Young Adults”. For this reason, the investigation related to the age and development, and also the availability of adequate medicines is of extreme importance.<sup>1</sup>

Differences on the absorption, distribution, metabolism and elimination of medicines when compared to adults and also between the pediatric population, can affect the choice of the pharmaceutical formulation, form, dosage and route of administration. Due to these differences it's very hard to find a unique pharmaceutical form or route of administration suitable for all the children.

However, the pharmaceutical form or the appropriate dose to the needs of the paediatric population it's not always available, and usually, it's necessary to choose a medication off-label or unlicensed, so that they can receive pharmacological treatment, even if there is some risks to the health of the children because of the use of those drugs.

Aiming to help this population to have access to a safer and more effective medication, it was elaborated a Paediatric Regulation with measures and incentives so that the Pharmaceutical Industry could increase the research and development of medicines more appropriated to the children.

At the same time, compounded medicines it's an alternative to the shortage of medication for the paediatric population, with different pharmaceutical forms and formulations adapted to the needs of each individual, like troches, popsicles and lollipops.

**Key-words:** compounding; off-label medicine; paediatrics; pharmaceutical forms; pharmaceutical industry; unlicensed medicine.

### 1. Introdução

A população pediátrica é caracterizada como sendo uma população jovem e vulnerável, com algumas limitações e dependência dos adultos. Mas o que não pode servir como definição é a seguinte descrição: “as crianças são pequenos adultos”. É uma visão errada e despreza totalmente o cuidado e atenção que devemos colocar nesta população.

Descrever com clareza esta população é complicado, para além de abranger indivíduos entre os 0 e os 18 anos, são indivíduos que estão em constante desenvolvimento e crescimento, que apresentam características distintas entre si ao longo da infância, e portanto não se consegue englobar todos os indivíduos num só grupo. A população pediátrica está dividida em 5 sub-grupos, e cada sub-grupo abrange indivíduos com características semelhantes. Entender que a população pediátrica é muito heterogênea e com diferenças fisiológicas, farmacocinéticas e psicológicas, principalmente, em relação ao adulto é muito importante quando se pretende encontrar uma terapêutica eficaz e segura. E assim, trago novamente a frase “as crianças são pequenos adultos” e volto a analisar. Com certeza que é impossível aplicar esta definição, as crianças não possuem a mesma coordenação motora, os seus órgãos e enzimas não são apenas mais pequenas que os do adulto, mas sim, não estão tão desenvolvidas afetando valores farmacocinéticos de certos princípios ativos e excipientes, não têm a mesma percepção do que é certo e errado, não têm as mesmas preferências, por exemplo, as crianças mais novas preferem sabor mais doces em formulações. Todas estas diferenças afetam diretamente a escolha da forma farmacêutica mais adequada e a dose mais ajustada de um medicamento.

E qual é a dificuldade de encontrar a tal forma farmacêutica mais adequada e a dose mais apropriada? O problema advém do pouco estudo que é debruçado sobre esta população, não definir parâmetros farmacocinéticos, perceber que existe diferenças fisiológicas dentro da própria população e dos adultos. Se esta realidade não for assumida então a dificuldade em encontrar uma forma farmacêutica que se molde às necessidades da criança emerge. E é o que tem vindo a acontecer- 50% da medicação que é usada na população pediátrica não é indicada para estes indivíduos. Isto pode desencadear sérios riscos na saúde da criança.

A única alternativa de conseguir uma terapêutica segura, é através da Indústria, com ensaios clínicos que nos dê suporte científico que, sim, pode-se dar este medicamento a esta criança, com esta idade e estas limitações. Mas a Indústria pouco interesse tem mostrado, mesmo com a implementação de novas medidas e incentivos da união europeia para o desenvolvimento de medicação pediátrica ou estudos sobre a mesma.

Sem medicação, qual é a outra opção? Deixar as crianças sem alternativas terapêuticas porque não há medicação devidamente autorizada para estes pacientes? É complicado informar a um pai ou a uma mãe que não existe medicação para o seu filho. Os profissionais de saúde têm tentado minimizar esta lacuna e por vezes a única solução é optar por uma medicação designada *off-label* e não autorizada.

A área dos manipulados também tem sido uma alternativa. Novas formas farmacêuticas, novas formulações têm sido desenvolvidas de acordo com a necessidade de cada paciente, como são o caso das *chewable pastilles*, *popsicles* e os *lollipops*.

O objetivo a atingir com esta dissertação é, antes de mais, definir a população pediátrica, entender as alterações fisiológicas que sofrem durante o seu desenvolvimento e de que modo é que isso pode afetar a farmacocinética dos fármacos. Posteriormente, descobrir que formas farmacêuticas existem para esta população pediátrica, avaliar as melhores formas farmacêuticas a utilizar em cada caso, e que cuidados se devem ter em conta durante o desenvolvimento de uma forma farmacêutica e da sua formulação.

## 2. População Pediátrica

As crianças não podem ser consideradas adultos em miniatura. Os seus processos fisiológicos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação sofrem modificações notórias durante a maturação biológica e por isso as necessidades farmacoterapêuticas das diferentes sub-populações pediátricas diferem consideravelmente entre si e as doses a adotar nesta população não devem ser determinadas com base numa simples proporção do seu peso corporal relativamente aos adultos.

Com base na idade é possível distinguir as diferentes sub-populações. Embora cada grupo não se apresente totalmente homogêneo, os seus elementos possuem características similares a nível do crescimento e do desenvolvimento. A tabela 2.1 classifica a população pediátrica em diferentes subpopulações, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA).<sup>2</sup>

**Tabela 2.1- Classificação da população pediátrica adotada pela FDA e EMA. Retirado de Pinto & Barbosa, 2008.**

	FDA		EMA
<b>Intrauterino</b>	Da concepção até ao nascimento	-	-
<b>Recém-nascido</b>	Do nascimento até 1 mês	<b>Recém-nascido</b>	Pré-termo: <37 semanas de gestação Termo: 0 a 27 dias
<b>Lactente</b>	1 mês a 2 anos	<b>Lactente e criança pequena</b>	28 dias a 23 meses
<b>Criança</b>	2 anos ao início da puberdade	<b>Criança</b>	2 anos a 11 anos
<b>Adolescente</b>	Da puberdade ao início da idade adulta	<b>Adolescente</b>	12 anos a 16 ou 18 anos (dependendo das regiões)

## 2.1. Classificação da população pediátrica- diferenças fisiológicas

### 2.1.1. Recém-nascido de pré-termo

Este subgrupo é muito heterogêneo, apresenta grandes diferenças no desenvolvimento fisiológico entre as 25 (0,5kg) e as 30 semanas (1,5kg) de gestação.

Manifesta um mecanismo de eliminação hepática e renal muito imaturo e uma barreira hematoencefálica bastante permeável, as proteínas plasmáticas encontram-se consideravelmente ligadas a moléculas de bilirrubina (problemas de deslocamento) e apresenta suscetibilidades patológicas únicas que não se verificam noutros grupos etários, como por exemplo, retinopatia da prematuridade.<sup>3,4</sup>

### 2.1.2. Recém-nascido de termo

Neste subgrupo os fármacos que geralmente apresentam grande ligação às proteínas plasmáticas no adulto, encontram-se em maior concentração na sua forma livre. Este evento deve-se aos elevados níveis plasmáticos de bilirrubina e à sua ligação competitiva pela albumina que, deste modo, não deixam a proteína disponível para se ligar ao fármaco. Consequentemente, este aumento de fármaco livre, pode causar toxicidade no sistema nervoso central dado que a barreira hematoencefálica não se encontra totalmente desenvolvida.<sup>3,4</sup>

Os fármacos eliminados pelo fígado são excretados lentamente, e portanto as doses e a eficácia terapêutica precisam de ser cuidadosamente monitorizadas, principalmente em terapias com fenitoina e fenobarbital.<sup>3,4</sup>

A percentagem de água corporal, gordura e a elevada área de superfície corporal em razão com o peso do recém-nascido, indicam um volume de distribuição bem diferente do que o adulto. Como consequência, os fármacos hidrófilos estão diluídos em maior extensão em recém-nascidos o que requer um aumento de dose para atingir uma concentração plasmática desejada. Ainda em relação ao adulto, apresenta um maior consumo de oxigénio, sensivelmente o dobro-  $6/8\text{mLKg}^{-1}\text{min}^{-1}$ , ao invés de  $4\text{mLKg}^{-1}\text{min}^{-1}$ .<sup>3,4</sup>

A absorção oral é menos previsível do que em pacientes pediátricos mais velhos ou em adultos. Nos primeiros dias de vida, os recém-nascidos sofrem de acloridria, com o pH gástrico sendo mais elevado do que na maioria dos adultos caucasianos. Observa-se também maiores efeitos adversos inesperados devido à limitada eliminação e consequente aumento de concentração dos fármacos, como ocorre com o cloranfenicol.<sup>3,4</sup>

### 2.1.3. Lactentes e criança pequena (28 dias a 23 meses)

Trata-se de um período de maturação e desenvolvimento muito rápido. A absorção oral já se torna mais previsível, o valor de pH gástrico no adulto é atingido por volta dos 23 meses, e os mecanismos de eliminação desenvolvem-se rapidamente, com uma taxa normalmente mais elevada comparativamente aos adultos. Fármacos eliminados maioritariamente pelo fígado são administrados em doses mais elevadas e o esvaziamento gástrico e motilidade gastrointestinal encontram-se diminuídos.<sup>3,4</sup>

### 2.1.4. Crianças (2 a 11 anos)

As crianças, e também os recém-nascidos, possuem uma elevada razão entre área corporal e o peso, e um estrato córneo mais fino do que o adulto, o que pode originar um aumento de probabilidade de efeito sistémico durante a administração tópica. A administração rectal, apesar de possuir uma absorção sistémica variável, pode ser uma via importante em casos de disfagia e evita a necessidade de injeções no caso de terapêuticas com diazepam.<sup>3,4</sup> A eficácia das enzimas de metabolização pode encontrar-se alterada em indivíduos que já estejam na fase da puberdade podendo influenciar a dose de certos fármacos.<sup>3-5</sup>

Normalmente este subgrupo pode usufruir de fármacos com tempo de semi-vida longo ou de formulações de libertação prolongada, que possam ser administrados uma vez por dia.<sup>3,4</sup>

### 2.1.5. Adolescentes

No seguimento do que acontece no subgrupo anterior, principalmente em crianças mais velhas, a puberdade nos adolescentes tem um grande impacto. As hormonas, particularmente as hormonas sexuais, a atividade sexual e o uso de métodos contraceptivos podem ser fatores importantes a ter em conta nos ensaios clínicos. Algumas patologias são influenciadas pelas alterações hormonais, por exemplo, severidade e frequência de asma.<sup>3,4</sup>

O não cumprimento da terapêutica é particularmente grave neste grupo de idades e o uso de drogas (tabaco, álcool, cocaína, ecstasy) é mais prevalente.<sup>3,4</sup>

## 2.2. Posologia Pediátrica

Idealmente, as doses de uma substância ativa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos. Contudo, por inúmeras razões, a realização destes ensaios está particularmente dificultada na pediatria. A complexidade associada ao recrutamento dos doentes que frequentemente suscita questões de

natureza ética e a necessidade dos estudos serem realizados nas diferentes subpopulações pediátricas, constituem importantes obstáculos na concretização de ensaios clínicos. No caso particular do recém-nascido, o número de colheitas de sangue pode também constituir um fator de impedimento. Além disso, os produtos estudados nos ensaios clínicos devem ser concebidos especificamente para a administração em crianças, o que, entre outros aspetos, implica uma atenção particular no que respeita ao aroma, sabor, textura e cor.<sup>2</sup>

Em geral, as informações mais confiáveis a respeito da posologia pediátrica são aquelas fornecidas no folheto informativo pelo fabricante. Na ausência de recomendações explícitas sobre doses pediátricas, é possível efetuar-se um cálculo com base em equações matemáticas, que têm em conta a idade, o peso (tabela 2.2) ou a área de superfície (Equação BSA e Tabela 2.3).<sup>2,6</sup> Este último método apresenta alguma controvérsia, alguns autores defendem que é mais rigoroso, embora outros refiram que não apresenta vantagens relativamente ao cálculo baseado na idade e peso corporal. Estas regras não são precisas e não devem ser utilizadas se o fabricante fornecer a dose pediátrica.<sup>2</sup>

**Tabela 2.2- Regras e fórmulas para o cálculo da dose pediátrica com base no peso e idade do paciente. Retirado de Pinto & Barbosa, 2008.**

<b>Nome da regra ou fórmula</b>	<b>Particularidade da regra</b>	<b>Fórmula</b>
Regra de Clark	Peso corporal < 30 kg	$DP = \frac{DA \times \text{idade da criança (meses)}}{150}$
Regra de Law	< de 1 ano de idade	$DP = \frac{DA \times \text{idade da criança (anos)}}{(\text{idade da criança} + 12)}$
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70 \text{ kg}}$

DP = dose pediátrica a administrar; DA = Dose do adulto já estabelecida

**Equação BSA-** fórmula que determina a quantidade de dose a administrar tendo em conta a área de superfície corporal:

$$\text{Dose a administrar} = [\text{superfície corporal (m}^2\text{) / superfície corporal do adulto (~1,8m}^2\text{)}] \times \text{dose de adulto}$$

## Formas Farmacêuticas em Pediatria

Tabela 2.3- Determinação da dose com base na área de superfície corporal (BSA). Retirado de Koren, 2010.

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )	Porcentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,76	103

### 3. Desenvolvimento farmacocinético

Os processos farmacocinéticos contribuem para as diferenças significativas na eficácia terapêutica e na susceptibilidade de efeitos adversos observados entre a população pediátrica e adulta. Após o nascimento, o desenvolvimento dos fatores fisiológicos e bioquímicos pode alterar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Estas modificações continuam ao longo do tempo, em diferentes taxas e padrões, resultando numa enorme variabilidade inter-individual na farmacocinética infantil. O caráter dinâmico e altamente variável da maturação pós-natal dos processos farmacocinéticos pode ter consequências significativas na maneira como as crianças respondem e lidam com os fármacos.<sup>7</sup>

Uma melhor compreensão sobre os mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação desta população, é determinante para chegar a uma dose adequada e segura para cada subpopulação pediátrica.

#### 3.1. Absorção

Para os agentes terapêuticos administrados por via extravascular, o processo de absorção é refletido pela capacidade de um fármaco superar barreiras químicas, físicas, mecânicas e biológicas. Mudanças no desenvolvimento da composição fisiológica e na função dessas barreiras podem alterar, significativamente, a razão e a extensão da absorção do fármaco.<sup>3,8</sup>

##### 3.1.1. Via Oral

Existem alterações no pH gástrico que influenciam a biodisponibilidade dos medicamentos. Logo depois do nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago é praticamente neutro (pH 7) depois do parto, decresce para pH 3 em 48 horas e nas 24 horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subsequentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto (pH 1-3) por volta dos 2 anos de idade.<sup>9</sup>

A evolução dos valores de pH acima descrito não é observado em prematuros, a secreção de ácido gástrico ocorre mais lentamente, observando-se uma maior concentração no quarto dia de vida.<sup>6</sup>

O pH pode afetar diretamente o equilíbrio e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando a sua absorção. De acordo com a idade da criança, quanto maior o pH gástrico, maior grau de ionização do medicamento, e menos disponibilidade. A repercussão clínica reflete-se numa diminuição de concentração do medicamento administrado por via oral sendo necessário um aumento de dose para manter a atividade terapêutica.<sup>9</sup>

O esvaziamento gástrico e motilidade intestinal também apresentam alterações na fase inicial da vida. O tempo de esvaziamento gástrico apresenta-se prolongado (até 6-8 horas) no primeiro ou segundo dia de vida. Por conseguinte, os fármacos que são absorvidos principalmente no estômago podem sofrer absorção mais completa do que o previsto. No caso de fármacos absorvidos pelo intestino delgado, o efeito pode ser retardado.<sup>6</sup> O tempo de esvaziamento gástrico aproxima-se dos valores do adulto a partir dos primeiros 6-8 meses de vida.<sup>9</sup>

O peristaltismo no recém-nascido é irregular e pode ser lento, tornando a quantidade de fármaco absorvido no intestino delgado imprevisível. A ocorrência de um aumento de peristaltismo, conforme observado em estados diarreicos, tende a diminuir o grau de absorção, devido a uma redução no tempo de contacto do fármaco com a grande superfície de absorção do intestino. A tabela 3.1 apresenta alguns exemplos sobre a disponibilidade de alguns fármacos no recém-nascido, em comparação com crianças de mais idade e adultos.<sup>6</sup>

**Tabela 3.1- Absorção oral de vários fármacos no recém-nascido em comparação com crianças de mais idade e adulto. Retirado de Koren, 2010.**

Fármaco	Absorção Oral
Acetaminofeno	Diminuída
Ampicilina	Aumentada
Diazepam	Normal
Digoxina	Normal
Fenitoína	Diminuída
Fenobarbital	Diminuída
Penicilina G	Aumentada
Sulfonamidas	Normal

A atividade das enzimas gastrointestinais tende a ser menor no recém-nascido do que no adulto <sup>6</sup>. Os neonatos apresentam uma deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas

reduzindo deste modo a absorção de medicamentos que necessitam de solubilidade ou hidrólise para serem absorvidos.<sup>9</sup>

A flora bacteriana também pode influenciar a extensão da absorção do fármaco devido à sua influência sobre a motilidade gastrointestinal e na capacidade de metabolizar compostos. Normalmente, a flora bacteriana do trato gastrointestinal infantil aproxima-se da população adulta por volta dos 4 anos de idade.<sup>7</sup>

A seguinte tabela 3.2 sumariza os fatores anatómicos e fisiológicos dependentes da idade que podem influenciar a razão e/ou extensão da absorção gastrointestinal em relação ao adulto.

**Tabela 3.2-Fatores fisiológicos dependentes da idade que influenciam a absorção gastrointestinal e a farmacocinética em relação aos níveis da população adulta. Adaptado de Alcorn & McNamara, 2003.**

Fatores fisiológicos	Recém-nascido de termo	Lactente
pH gástrico	>5	~Adulto
Esvaziamento gástrico	Reduzido (variável)	Aumentado
Função biliar e pancreática	Imaturo	~Adulto
Flora bacteriana	Imaturo	Imaturo
Atividade enzimática	Imaturo	Próximo do adulto

### 3.1.2. Via Bucal

Alterações na cavidade bucal como o fluxo salivar, o pH e a permeabilidade da mucosa, podem afetar a absorção dos fármacos por esta via. O intervalo do fluxo salivar nas crianças é menor do que nos adultos diminuindo a dissolução dos fármacos e a sua absorção. O pH da mucosa oral entre estes dois grupos é semelhante.<sup>10</sup> A permeabilidade da mucosa em crianças parece ser maior do que nos adultos, no entanto, ainda existe pouca informação sobre estas modificações e a sua influência na absorção.<sup>11</sup>

### 3.1.3. Via Intramuscular

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é incerta em recém-nascidos visto que o fluxo sanguíneo nos músculos varia ao longo das 2-3 primeiras semanas.<sup>12</sup> O reduzido fluxo sanguíneo no músculo-esquelético e as ineficientes contrações musculares leva-nos a considerar que esta via atrasa a ação farmacológica dos fármacos.<sup>9</sup> Outras desvantagens estão associadas a esta via de administração como a dor da injeção e o maior risco de complicações.<sup>12</sup>

As crianças mais novas como têm uma rede de capilar mais extensa podem apresentar uma melhor absorção por esta via relativamente aos pacientes pediátricos mais velhos.<sup>11</sup>

### 3.1.4. Via Tópica

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente encontra-se aumentada em situações de estrato córneo pouco espesso (principalmente em recém-nascidos), maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corporal (figura 3.1). Algumas desvantagens desta via que podem ser preocupantes nesta população são a fraca perceção da dose administrada e a probabilidade de ocorrer absorção sistémica.<sup>9</sup>

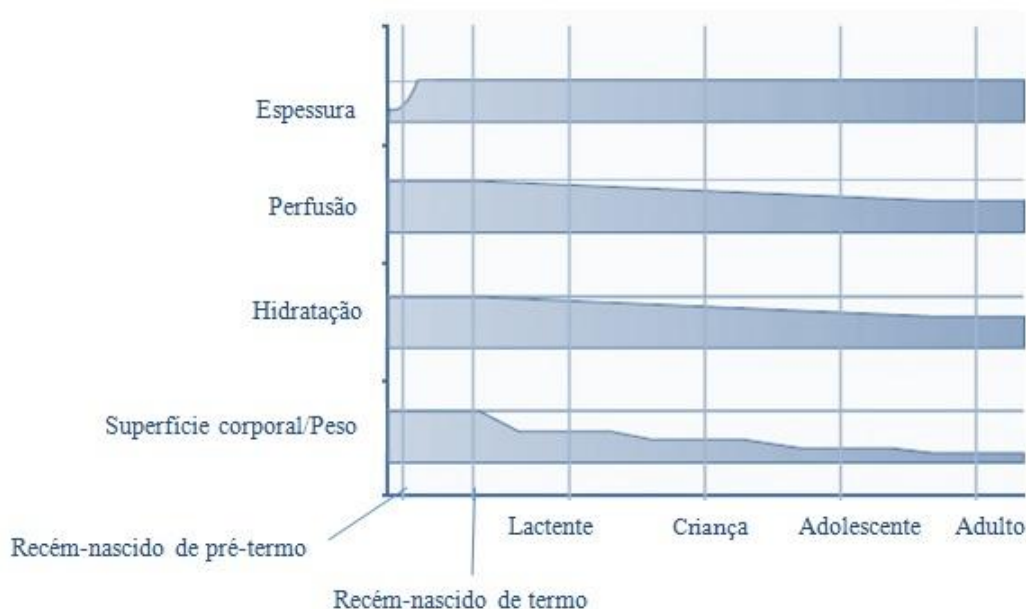


Figura 3.1- Alterações cutâneas ao longo da idade. Adaptado de Wood, 2003.

### 3.1.5. Via Retal

As crianças têm um maior número de contrações de elevada amplitude no reto do que os adultos, o que pode levar à expulsão de formas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção.<sup>9</sup>

O pH rectal é mais alcalino na maioria das crianças do que nos adultos. Estes valores de pH devem ser tidos em conta quando as formulações são pensadas para a administração rectal em crianças.<sup>13</sup>

### 3.1.6. Via Pulmonar

A administração intrapulmonar de fármacos (inalação) é cada vez mais usada em bebés e crianças. Embora o principal objetivo dos medicamentos seja atingir um efeito local, podem ser absorvidos sistemicamente e produzir efeitos adversos.<sup>11</sup>

Mudanças no desenvolvimento da arquitetura do pulmão e sua capacidade ventilatória (ventilação/minuto, a taxa respiratória) podem alterar significativamente os padrões de deposição dos fármacos e, conseqüentemente, a sua absorção. Infelizmente, as investigações atuais centram-se principalmente sobre os efeitos que o dispositivo ou a formulação tem na entrega dos fármacos inalados e não propriamente na taxa e extensão da sua absorção pulmonar.

### 3.1.7. Via Nasal

A absorção significativa de substâncias ativas destinadas a um efeito local pode levar a efeitos adversos sistêmicos. A absorção através da mucosa nasal pode constituir uma boa opção de administração para pacientes pediátricos em determinadas situações, tal como, uma possível injeção.

O congestionamento da mucosa nasal e secreções são fatores que podem influenciar a absorção.<sup>11</sup>

## 3.2. Distribuição

Alterações na composição corporal, grau de ligação às proteínas plasmáticas e componentes teciduais, e fatores hemodinâmicos (débito cardíaco, tipo de tecido e permeabilidade da membrana), podem alterar a distribuição de fármacos em crianças.<sup>7</sup>

### 3.2.1. Água/gordura corporal

A proporção de água corporal por kg da massa corporal é alta nas primeiras semanas de vida e vai diminuindo gradualmente, por outro lado, a proporção de gordura corporal

inicialmente é reduzida e vai aumentando até atingir o pico máximo por volta de um ano de idade.<sup>11</sup> No recém-nascido, a quantidade total de água representa aproximadamente 78% do peso corporal, a água extracelular 45% e a intracelular corresponde a 34%. Na criança, esses valores são, respectivamente, 60%, 27% e 35%, e no adulto, 58%, 17% e 4%.<sup>9</sup>

### 3.2.2. Ligação às proteínas

Outro fator importante que determina a distribuição dos fármacos é a sua ligação às proteínas plasmáticas. Uma redução na quantidade de proteínas do plasma total da criança e dos recém-nascidos aumenta a fração livre do fármaco, influenciando assim a disponibilidade da forma ativa.<sup>14</sup> A albumina é a proteína plasmática que exibe maior capacidade de ligação<sup>6</sup>.

A presença de albumina fetal e o aumento de substâncias endógenas são capazes de deslocar fármacos altamente ligados às proteínas para a sua forma livre, aumentando deste modo a sua concentração em recém-nascidos. Como o fármaco livre exerce efeitos farmacológicos, esta alteração pode resultar num maior efeito terapêutico ou toxicidade do fármaco.<sup>14</sup> Em geral, a ligação dos fármacos às proteínas encontra-se reduzida no recém-nascido e por conseguinte, a concentração do fármaco livre no plasma encontra-se aumentado.<sup>6</sup>

A seguinte tabela 3.3 resume os valores de água corporal total e de gordura presente nos recém-nascidos, em crianças com 4 e 12 meses de idade e na fase adulta.

**Tabela 3.3- Valores de água corporal total e de gordura presente nos recém-nascidos, em crianças com 4 e 12 meses de idade e na fase adulta (relacionado com um percentual da massa corporal total). Adaptado de Alcom & Mcnamara, 2003.**

Idade	Massa Corporal (kg)	Água corporal Total	Gordura Corporal
Recém-nascido de termo	3,5	74	14
Criança de 4 meses	7,0	61,5	27
Criança de 12 meses	10,5	60,5	24,5
Adulto	70	55-60	-

### 3.3. Metabolismo

A biotransformação é um processo farmacocinético que favorece a eliminação renal de fármacos, transforma substâncias apolares em substâncias polares ou ionizadas e pode ocorrer

em duas fases: fase I- pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), onde ocorre reações de óxido-redução e/ou hidrólise; e fase II- pelas enzimas que realizam reações de conjugação.

O metabolismo hepático tem alterações de acordo com a idade da criança e portanto, o prescritor deve consultar a farmacocinética do medicamento na criança e verificar se as isoenzimas envolvidas estão devidamente desenvolvidas.<sup>9</sup> No recém-nascido é importante verificar se a mãe, durante a gestação, não estava a receber fármacos passíveis de induzir uma maturação precoce das enzimas hepáticas fetais. Neste caso, a capacidade do recém-nascido de metabolizar certos fármacos será maior do que o esperado, podendo-se observar um menor efeito terapêutico e concentrações plasmáticas mais baixas do fármaco.<sup>6</sup>

### 3.3.1. Metabolismo de fase I

As enzimas CYP, responsáveis pelo metabolismo de fase I, encontram-se fracamente desenvolvidas durante a fase de nascimento e só atingem valores máximos por volta dos 2 anos de idade.<sup>11</sup> CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C's, CYP2E1 e CYP3A4/7, são as principais enzimas da grande superfamília CYP na metabolização de fármacos e compostos endógenos. A taxa e padrão de desenvolvimento da enzima CYP podem influenciar a eficácia terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos na população pediátrica.

A seguinte tabela 3.4 resume o estado de maturação de cada CYP ao longo da infância comparativamente à população adulta.

**Tabela 3.4- Atividade *in vitro* do citocromo P450 (CYP) em diferentes estados da infância em relação ao adulto. Retirado de Alcorn & Mcnamara, 2003.**

Enzima CYP	Fracção da atividade enzimática no adulto						
	Feto	<24 horas	1-7 dias	8-28 dias	1-3meses	3-12 meses	1-15 anos
1A2	0,05	0,12	0,10	0,20	0,39	0,46	1,10
2C	-	0,02	0,03	0,42	-	0,29	-
2D6	0,04	0,04	0,09	0,24	-	-	-
2E1	-	0,21	0,31	0,36	0,46	0,39	0,80
3A4	0,03	0,08	0,13	0,29	0,34	0,43	1,08
3A7	5	9,5	13	6	3	2	-

### 3.3.2. Metabolismo de fase II

As reações de conjugação de Fase II contribuem significativamente para a eliminação de uma larga variedade de compostos exógenos e endógenos. A glucuronidação, sulfatação, acetilação e conjugação com glutatona, compreendem as mais importantes vias de fase II no metabolismo de fármacos e compostos tóxicos. Alterações nestas enzimas podem ter consequências importantes na eliminação de compostos na população pediátrica.

Em geral, a capacidade de conjugação é ineficaz no recém-nascido e o caso do ácido benzoico é um bom exemplo disso, os recém-nascidos são incapazes de metabolizar este composto. Este facto possui uma grande importância no uso do ácido benzóico como excipiente em formulações destinada a este subgrupo etário, pode acumular no organismo e tornar-se potencialmente tóxico.<sup>11</sup>

### 3.4. Eliminação

A eliminação dos fármacos também deve ter em consideração o desenvolvimento da criança. Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos e apenas se alcança o padrão observado em adultos após o primeiro ano de vida.

Nas duas primeiras semanas de vida, o índice de filtração glomerular cresce de forma abrupta e, posteriormente, vai aumentando de modo constante até atingir valores de adulto por volta dos 8-12 meses de idade.<sup>14</sup> Em prematuros, a taxa de filtração glomerular é menor nas duas semanas pós-parto, permanecendo nestes valores até à quinta semana de vida.<sup>9</sup>

Quando calculada, com base na área de superfície, a filtração glomerular no recém-nascido, os resultados correspondem a apenas 30-40% do valor observado no adulto, e estes são ainda menores em prematuros.<sup>6</sup>

A maturação da reabsorção e secreção tubular leva aproximadamente um ano e o desenvolvimento completo dá-se por volta dos 3 anos de idade, e como tal, deve-se dar preferência a medicamentos que não tenham extensa excreção renal até esta idade.<sup>9</sup>

### 4. Fatores farmacodinâmicos

A farmacodinâmica é o estudo da ação dos medicamentos no organismo. Embora se reconheça que durante o desenvolvimento haja alterações quanto à ação do fármaco e a sua resposta terapêutica, o conhecimento sobre as alterações farmacodinâmicas durante o desenvolvimento é limitado, não há muita informação sobre a interação entre os fármacos e os recetores, e a consequência das mesmas.

Existem alguns exemplos que evidenciam alterações na resposta terapêutica durante o desenvolvimento independentes de alterações farmacocinéticas. Alvos terapêuticos, como recetores, transportadores e canais, certamente também são objeto no processo de desenvolvimento. Por exemplo, o desenvolvimento antecipado de recetores opiáceos na medula e na ponte do tronco encefálico, onde também se encontra localizado os centros respiratórios e cardiovasculares, é consistente com a observação de maior incidência de casos de depressão respiratória e bradicardia relacionados com a interação de opiáceos, associados a situações de analgesia insuficiente em recém-nascidos que receberam opiáceos.<sup>14,16</sup>

### 5. Farmacogenômica: Impacto na população pediátrica

A farmacogenômica é a disciplina que estuda as variações ao nível do genoma e a forma como influenciam os efeitos terapêuticos no indivíduo. A contribuição de fatores genéticos pode conseguir explicar a heterogeneidade na resposta terapêutica e melhorar o tratamento farmacológico em pacientes pediátricos. A variabilidade genética influencia a maioria dos processos de ADME, incluindo a absorção (exemplo, transportador ABCB1, intestinal), metabolismo (enzimas citocromo P450) e também a eliminação.

Existe fortes evidências sobre o impacto das variâncias genéticas nas enzimas metabólicas bem como nos transportadores de fármacos, com consequências também no mRNA e/ou na expressão e função das proteínas. Alterações genéticas também nos alvos terapêuticos, como recetores ou estruturas intracelulares responsáveis na transdução de sinais e regulação dos genes, podem influenciar indireta e diretamente na resposta ou tolerância terapêutica nas crianças.

Um exemplo que demonstra bem o impacto da farmacogenômica na população pediátrica é o caso do CYP2D6. Recentemente, as variações genéticas em CYP2D6, têm sido o objeto de imensos estudos de revisão. Os polimorfismos encontrados desencadeiam 4 tipos de fenótipos: metabolizador fraco (PM), intermedio (IM), rápido (EM) e ultra-rápido (UM). A hereditariedade de dois alelos recessivos resulta num fenótipo metabolizador fraco (afeta 5-10% de Caucasianos), por outro lado a duplicação/multiplicação do gene CYP2D6 (1-2% em Caucasianos) está associado ao aumento de eliminação de substâncias desta subfamília do CYP 450, no entanto, alguns casos de toxicidade devido à formação de metabolitos farmacologicamente ativos têm sido reportados. Recentemente, um estudo demonstrou esta evidência: uma mãe que estava em amamentação com fenótipo UM estava a ser tratada com codeína para as dores pós-parto, e intoxicou o seu bebé devido à morfina que foi produzida a partir da terapêutica com codeína.

Através da genotipagem do genótipo pode-se prever o fenótipo. A contribuição da variação genética na variabilidade fenotípica em ordem dos fármacos na população adulta tem sido explorada. Muito recentemente, um estudo referiu esta atividade também em crianças, no entanto tem que se manter a relação da variação genética com a idade devido à maturação e desenvolvimento durante a infância. Atualmente foi documentado que o fenótipo CYP2D6 está concordante com o genótipo de um bebé com 42semanas e adiante.

Se a genotipagem de CYP2D6 se tornar um teste laboratorial padrão e se a avaliação da atividade de CYP2D6 for validada na população pediátrica, certamente ajudará a encontrar doses mais seguras e eficazes para substratos desta enzima nesta população.

### 6. Formas farmacêuticas e vias de administração

As vantagens e desvantagens associadas à seleção da forma farmacêutica e da via de administração devem ser discutidas e justificadas para as crianças em cada uma das faixas etárias e, quando aplicável, em diferentes condições de saúde. Pode ser necessário escolher diferentes vias de administração e/ou formas farmacêuticas para a mesma substância ativa a fim de permitir um tratamento mais apropriado.

A escolha da via de administração e da forma farmacêutica deve ter em conta vários fatores como por exemplo, o sabor ou o tamanho do comprimido, entre outros. A preferência por uma via de administração e forma farmacêutica em particular também deve ter em conta os aspetos não farmacêuticos, como por exemplo, uma formulação líquida normalmente requer um dispositivo de medida e cuidados de preservação para garantir a qualidade microbiológica, e um medicamento por inalação, vai exigir um dispositivo médico específico.<sup>17</sup>

#### 6.1. Administração Oral

A via oral é a via preferida e mais adequada para pacientes pediátricos.<sup>4</sup> Esta via de administração abrange um diversificado leque de formas farmacêuticas mas geralmente o procedimento de escolha situa-se entre os líquidos e as formas farmacêuticas sólidas.<sup>17</sup>

É selecionada a forma farmacêutica mais adequada para cada caso, por exemplo, a forma líquida é mais apropriada para grupos etários mais jovens que têm dificuldades em engolir formas farmacêuticas sólidas.<sup>4</sup> No entanto nem todas as crianças são capazes ou estão dispostas a deglutir um medicamento, mesmo quando a forma farmacêutica, a formulação ou a preparação é considerada adequada para a idade. Quando isso não é possível, deve ser discutido pelo requerente, estratégias alternativas para aumentar a adesão do paciente ao medicamento.<sup>17</sup> A mistura de formas farmacêuticas para administração oral com comida ou bebida não é o preferido, mas pode ser realizada para aumentar a adesão.<sup>4</sup>

### 6.1.1. Formas farmacêuticas líquidas orais

As preparações líquidas orais são habitualmente soluções, suspensões ou emulsões. Estas são as formas farmacêuticas mais apropriadas para crianças que não são capazes de ingerir formas farmacêuticas sólidas. A vantagem das preparações líquidas é a variedade de volumes (doses) que podem ser medidos e administrados. A necessidade de usar agentes estabilizantes como, por exemplo, os conservantes antimicrobianos, é uma das principais desvantagens.<sup>4</sup> As preparações que contenham conservantes são geralmente aceites em crianças desde que os conservantes (e quaisquer outros excipientes) forem considerados seguros para as crianças na faixa etária-alvo.<sup>17</sup> Outra desvantagem que aporta este tipo de preparação comparativamente às formas farmacêuticas sólidas, é a maior dificuldade no seu transporte devido ao seu volume.<sup>4</sup>

O volume da dose de uma preparação líquida oral pode influenciar a aceitabilidade do paciente. Pequenos volumes são normalmente bem tolerados nas formulações com problemas de palatabilidade, a não ser que uma preparação mais diluída permita um melhor sabor.<sup>17</sup> No entanto, grandes volumes dão origem a um maior risco de ingestão incompleta e, portanto, sub-dosagem.<sup>4</sup> Volumes característicos de dose -alvo são 5 ml ou menos para as crianças com menos de 5 anos e 10 ml ou menos para crianças com idade superior a 5 anos. Existe alguma incerteza sobre estes limites porque quanto mais tolerável for o sabor da formulação, maior será o volume aceite pela criança.<sup>4</sup>

As formas farmacêuticas pediátricas líquidas orais devem ser embaladas em conjunto com um dispositivo de medição apropriado, a não ser que tenha sido demonstrado pela empresa que os dispositivos de medição disponíveis comercialmente são adequados para a dosagem precisa das doses. O resumo das características do medicamento (RCM) e o folheto informativo (FI) devem incluir instruções claras sobre o uso correto do dispositivo para garantir que a dose recomendada é ingerida pela criança. Em casos em que falhas na dosagem pode acarretar um risco grave para a saúde da criança, deve ser considerado medidas como a utilização de embalagens de dose unitária ou a seleção de um dispositivo de medição mais preciso.<sup>17</sup>

#### 6.1.1.1. Gotas orais

As gotas orais são soluções, emulsões ou suspensões que contêm concentrações de ingredientes ativos superiores àquelas usualmente encontradas na forma de xarope ou em outras soluções destinadas à administração de volumes maiores.<sup>18</sup> As gotas orais são

administradas ao paciente geralmente após a prévia diluição em água ou em outras bebidas compatíveis.

Apenas é considerado aceitável o uso de gotas orais em medicamentos pediátricos que contenham substâncias ativas com uma ampla janela terapêutica.<sup>17</sup>

### **6.1.1.2. Suspensões**

As suspensões podem ser muito úteis em formulações de compostos com sabor pouco agradável. No entanto, se as características do sabor do fármaco forem adequadas, existe uma preferência pelas soluções sobre as suspensões.<sup>11</sup>

As suspensões orais devem ser agitadas antes da sua utilização para assegurar homogeneidade do líquido. As instruções sobre a correta medição e “agitar antes de abrir” devem estar presentes no rótulo, no RCM e FI, bem como o alerta de super ou sub-dosagem resultante da incorreta agitação do produto.<sup>17</sup>

### **6.1.2. Formas farmacêuticas sólidas orais**

As formas farmacêuticas sólidas orais possuem uma grande variedade de formas finais desde pós a comprimidos revestidos que podem ser ingeridos diretamente, aplicados na superfície bucal (comprimidos mastigáveis, pastilhas, comprimidos orodispersíveis) e outros são apenas ingeridos após a sua dissolução ou dispersão em líquidos adequados. Possuem melhor estabilidade e uniformidade na dose em relação às preparações líquidas orais, e são de fácil transporte e acondicionamento.

A facilidade de administração na população pediátrica depende muito da criança e da forma farmacêutica em particular. Enquanto os pós e sistemas multiparticulados podem ser misturados com alimentos ou em líquidos a partir do momento em que a criança é capaz de aceitar alimentos sólidos, ou seja, por volta dos 6 meses, persiste uma grande incerteza em relação à idade em que os comprimidos e cápsulas intactas são aceites nesta população.

Considera-se que comprimidos inteiros de pequenas dimensões e cápsulas não são aceitáveis em crianças com idade inferior a seis anos. No entanto, não existe nenhuma evidência científica consistente que fundamente este limite de idade. Estudos recentes indicam que os minicomprimidos (2-3 mm de diâmetro) podem ser aceitáveis, mesmo para crianças pequenas (2-4 anos).<sup>17</sup>

### 6.1.2.1. Efervescentes

Esta forma farmacêutica inclui pós, grânulos e pastilhas que contêm ácidos e carbonatos ou bicarbonatos suscetíveis de reagirem rapidamente em presença de água. Destinam-se a serem dissolvidos ou dispersos em água antes da administração<sup>19</sup> e são uma alternativa às formas farmacêuticas líquidas orais para compostos pouco estáveis em meio aquoso.

Existem certos aspetos a considerar quando se pretende usar esta forma farmacêutica: o imprescindível uso de grandes volumes de diluente para que o produto seja totalmente dissolvido, o que pode ser problemático para as crianças; o risco de ingestão de bicarbonatos, não se deve deixar a criança beber a solução até que a efervescência termine por completo; as pastilhas efervescentes normalmente contêm na sua composição grandes concentrações de iões de potássio e/ou sódio que são impróprios para determinados pacientes como, por exemplo, insuficientes renais.<sup>11</sup>

### 6.1.2.2. Pós e sistemas multiparticulados

Para compostos que não são estáveis ou em que o sabor não dá para ser mascarado em formulações líquidas, existe a opção de serem integrados em preparações como pós e sistemas multiparticulados (grânulos, “*pellets*” e minicomprimidos). São usualmente apresentados em saquetas ou em cápsulas, e o conteúdo é administrado diretamente na boca da criança ou após manipulação, como por exemplo, misturado com a comida ou líquidos apropriados.<sup>11,17</sup> Se a opção for misturar em comida tem que se garantir que a criança é capaz de aceitar a comida.<sup>11</sup> Na informação que acompanha o produto deve especificar em que comida/bebida é possível misturar a preparação e que produtos alimentícios devem ser evitados devido à estabilidade, compatibilidade e sabor.<sup>11</sup>

Dos sistemas multiparticulados fazem parte grânulos redondos de tamanho uniforme, geralmente chamados de *pellets*, e os minicomprimidos. As designadas *pellets* são muitas vezes preparadas por tecnologia extrusão/esferonização e possuem dimensões de diâmetro 0,5-2 mm. Os minicomprimidos são preparados pela compressão em unidades com um diâmetro não inferior a 1,5 mm e não mais de 4 mm.<sup>17</sup>

Os minicomprimidos têm-se destacado como uma boa alternativa na administração de fármacos em crianças entre dois e seis anos de idade. Um estudo recente demonstrou que podem ser usados com segurança e que tiveram boa aceitação. A seguinte figura 6.1 mostra a diferença entre os minicomprimidos e os comprimidos convencionais.



Figura 6.1- Minicomprimidos: reduzido tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais. Retirado de Zerbini & Ferraz, 2011.

### 6.1.2.3. Comprimidos convencionais e cápsulas

As formas farmacêuticas como comprimidos e cápsulas podem oferecer uma maior estabilidade, precisão na dosagem e melhor portabilidade em relação às formulações líquidas. O sabor da formulação raramente é problema porque normalmente possuem um filme e/ou revestimento de açúcar que é utilizado para melhorar a palatabilidade. A principal limitação é a dificuldade na sua deglutição por parte da população pediátrica.

A idade em que as crianças são capazes de ingerir comprimidos ou cápsulas intactas depende do próprio indivíduo e da formação que recebem por parte dos profissionais de saúde e/ou dos próprios cuidadores. Estudos sugerem que com o devido apoio e formação, as crianças com idade superior a 6 anos conseguem aprender a tomar estas formas farmacêuticas sólidas. No entanto, é importante que para uma maior adesão o tamanho dos comprimidos e das cápsulas se mantenha o mais reduzido possível.<sup>11</sup>

Os responsáveis podem esmagar/partir os comprimidos para facilitar a sua toma e adesão, contudo, este procedimento pode afetar a biodisponibilidade de alguns medicamentos e não é aconselhável, a menos que esteja descrito pelo fabricante.<sup>17</sup>

Tabela 6.1- Aceitabilidade da criança em relação ao tamanho dos comprimidos. Retirado de Nunn, 2011.

Sub-grupo (idade, anos)	Aceitabilidade (diâmetro do comprimido, mm)
2-5	3-5
6-11	5-10
12-17	10-15
≥18	>15

### **6.1.2.4. Comprimidos mastigáveis**

Esta forma farmacêutica é uma mais-valia para as crianças a partir dos 2 anos. Os comprimidos mastigáveis são considerados seguros em grupos etários mais jovens se a sua administração for supervisionada de modo a garantir uma mastigação completa e assim evitar a ingestão de fragmentos de comprimidos.<sup>11</sup>

É importante que os comprimidos mastigáveis que também possam a opção de serem deglutidos inteiros sejam rotulados com a seguinte informação: “comprimidos que podem ser mastigados ou deglutidos inteiros”.<sup>17</sup> Geralmente, os produtos disponíveis nesta forma farmacêutica são antiácidos, antibióticos, analgésicos, vitaminas, anti-asmáticos, entre outros.<sup>11</sup>

### **6.1.2.5. Goma medicamentosa para mascar**

As gomas medicamentosas para mascar só têm sido usadas para formulação pediátricas com flúor e dimenidrinato. Esta forma farmacêutica liberta a substância ativa para a saliva durante a mastigação e pode ser utilizada tanto para tratamento local como sistémico, após absorção através da mucosa bucal ou gastrointestinal. A goma deve ser mastigada durante um determinado período de tempo (geralmente 10-20 minutos) para assegurar a libertação da dose pretendida e em seguida o resíduo da goma deve ser expelido. Esta forma farmacêutica é adequada para crianças com 6 anos de idade ou que estejam familiarizadas com a goma de mascar e a sua mastigação. É de fácil execução, não requer água adicional e é fácil de transportar.<sup>11</sup>

Como a goma para mascar também é apreciada pelas crianças e confundido como elemento de confeitaria, deve ser tomado um cuidado para restringir o seu acesso.

### **6.1.2.6. Comprimidos orodispersíveis**

As formas farmacêuticas orodispersíveis são uma grande promessa para as crianças a partir dos 6 anos de idade. São de fácil administração, não necessitam de água e, devido à sua rápida dispersão em partículas mais pequenas ou dissolução na saliva, são difíceis de “cuspir”.<sup>11,17</sup>

### **6.1.2.7. Preparações dispersíveis e solúveis**

As preparações solúveis e dispersíveis são dissolvidas ou dispersas em líquidos antes da sua administração. O seu uso é relativamente parecido como as preparações efervescentes,

a vantagem é que os problemas com o bicarbonato de hidrogénio, de potássio e de sódio são evitados.<sup>11,17</sup>

O volume mínimo necessário para a dissolução ou dispersão deve ser justificado em relação à idade-alvo. As instruções como o volume a utilizar e os requisitos específicos para agitar ou misturar a preparação, devem estar descritas no RCM e FI. Deve-se ter em consideração os riscos associados à administração destas preparações sem dispersão ou dissolução prévia.<sup>17</sup>

## 6.2. Administração por Via Bucal e Via Sublingual

A via transmucosa oral pode ser considerada uma boa opção sobre a via oral mas também apresenta algumas limitações, tais como, a falta de cooperação das crianças, as suas dificuldades de coordenação, e o risco de asfixia e aspiração. A precisão da dosagem também é um problema crítico, uma vez que as formas farmacêuticas bucais podem ser engolidas ou cuspidas antes da total absorção.<sup>11</sup>

### 6.2.1. Comprimidos bucais e sublinguais

Os comprimidos sublinguais e os comprimidos bucais são preparações destinadas, respetivamente, a serem aplicadas debaixo da língua e no espaço gengivo-jugal, de modo a exercerem ação sistémica.<sup>19</sup> Os comprimidos bucais apresentam uma dispersão lenta permitindo um efeito de libertação prolongada, por outro lado, os de aplicação sublingual dissolvem-se prontamente, fornecendo deste modo uma resposta farmacológica bastante rápida. As suas limitações incluem o tamanho da “bolsa” bucal e da região sublingual, o sabor, possível irritação local e desconforto. Se necessário, agentes edulcorantes e aromatizantes devem ser utilizados para mascarar o sabor do medicamento e torná-lo mais aceitável.<sup>10,11</sup>

Normalmente, este tipo de formas farmacêuticas é usado por crianças mais velhas, normalmente com mais de 12 anos de idade, porque já conseguem seguir as instruções de administração sem elevado risco de asfixia e aspiração.<sup>10</sup> Por razões de segurança este tipo de produto não é adequado para crianças pequenas, contudo, em casos de tratamento de longo prazo, pode ser necessário ensinar como tomar corretamente estes comprimidos.<sup>10,17</sup>

### 6.2.2. Preparações muco adesivas

Estas preparações são retidas na cavidade oral por adesão ao epitélio da mucosa durante um período de tempo prolongado, de modo a exercerem ação sistêmica. Podem apresentar-se sob a forma de comprimidos gengivais muco-adesivos ou outras preparações semi-sólidas.<sup>11</sup> São sistemas de dosagem seguros e adequados para a população pediátrica.

Comparativamente com os comprimidos orais convencionais, são ultra -finos, flexíveis e tendem a ser menos intrusivos, originando menos desconforto oral, melhor adaptação à superfície da mucosa e mais aprovação dos pacientes mais jovens. Estas preparações também se dissolvem mais rapidamente do que os comprimidos bucais ou sublinguais convencionais. Relativamente às formulações líquidas, oferecem uma dose precisa e de fácil manuseamento. No entanto, devido às suas características tão delicadas, tornam-se suscetíveis à hidratação excessiva causando a perda das suas propriedades adesivas. Além disso, a sua estrutura não possibilita o embarque de grandes doses de fármaco.<sup>10</sup>

Estas formas são adequadas para crianças pequenas, mas é necessária uma avaliação mais aprofundada.<sup>11</sup>

### 6.2.3. Pastilhas

São preparações farmacêuticas de consistência sólida destinadas a dissolverem-se lentamente na cavidade oral.<sup>20</sup> As pastilhas são normalmente concebidas para um efeito local na boca ou na garganta, mas também podem conter substâncias para absorção sistêmica. O seu uso é apenas adequado em crianças mais velhas.<sup>11</sup>

### 6.2.4. Preparações líquidas (solução e suspensão bucal, *sprays*)

As preparações líquidas são soluções, emulsões ou suspensões e estão destinadas ao efeito local ou sistêmico. Estas preparações são aplicadas com aplicador apropriado ou por pulverização para a cavidade oral ou numa parte específica da mesma.<sup>11</sup>

Os líquidos são os preferidos para os pacientes mais jovens, devido a razões de segurança, por exemplo, minimizam o risco de asfixia que está relacionado com a forma de farmacêutica sólida, mas possuem uma grandes limitação, não são facilmente retidos na cavidade oral e podem ser engolidos antes da sua absorção. O uso de polímeros mucoadesivos, tais como quitosano e alginato de sódio, tem sido investigado para melhorar a absorção de fármacos em preparações líquidas. Na formulação destas preparações, o uso de edulcorantes e aromatizantes pode ser necessário com o objetivo de tornar a preparação mais

aceitável e assim aumentar o seu tempo de retenção na cavidade bucal dos pacientes pediátricos.

Medir um volume exato torna-se especialmente complicado quando o valor pretendido é muito pequeno. Este problema pode ser solucionado através do uso de seringas pré-cheias orais em dose unitária, como é o caso do Buccolam<sup>®</sup> (cloridrato de midazolam) que é uma solução bucal comercializada para o tratamento de crises convulsivas em crianças e bebês acima de três meses de idade e é embalada em seringas pré-cheias orais.<sup>10</sup>

### 6.3. Administração Retal

As formas farmacêuticas para administração retal são supositórios, cápsulas rectais e enemas, e podem exercer um efeito local (laxantes e anti-inflamatório) ou sistémico (antipiréticos, anti-convulsionantes, sedativos, analgésicos, antiemético).<sup>17</sup>

Esta via de administração é especialmente valiosa na pediatria em inúmeras situações: se o paciente não puder tomar medicamentos por via oral ou se essa via estiver contraindicada, por exemplo, devido a náuseas e vômitos<sup>11</sup>; na administração oral de medicamentos com efeito de primeira passagem bastante significativo<sup>17</sup>; quando se pretende um efeito sistémico imediato, como por exemplo, no controlo de crises epiléticas repetidas (diazepam, solução retal), ou um efeito local, como por exemplo, uso de laxantes (bisacodil ou glicerol supositórios), ou anti-inflamatórios (sulfasalazina ou prednisolona supositórios); e na administração de formulações com problemas de palatabilidade.<sup>11</sup>

A administração por esta via também apresenta algumas problemáticas: as preparações podem ser expelidas precocemente, a presença de fezes pode alterar os níveis de absorção e em prematuros, uma má administração pode rasgar tecidos muito delicados e causar infeções. Existem barreiras culturais que dificultam a adesão e cumprimento da terapêutica e em geral, a aceitação entre as crianças é pobre.

#### 6.3.1. Supositórios

Os supositórios são preparações sólidas destinados a exercer uma ação local ou sistémica, cuja forma, volume e consistência são adaptados à administração por via retal.<sup>19</sup> O tamanho (comprimento e diâmetro) do supositório deve ter em conta a idade e o tamanho da criança. Devido à elevada probabilidade de erros durante o doseamento, tais como, a distribuição não homogênea da substância ativa e a dificuldade em realizar um corte

reprodutível, os supositórios não devem ser cortados para fornecer uma dose menor, a menos que tenham sido especialmente concebidas para o efeito.<sup>17</sup>

### 6.3.2. Enemas

São preparações líquidas, soluções ou suspensões, destinadas à administração retal. Podem ter uma ação tópica ou sistêmica, ou ser utilizadas para fins de diagnóstico<sup>19</sup>. O volume dos enemas deve estar relacionado com a sua função (efeito local ou sistêmico) e com a idade da criança. Os volumes aceitos para estas formas farmacêuticas encontram-se entre os 1-5mL.<sup>11</sup>

O dispositivo de administração deve permitir uma entrega simples e o tubo retal tem que apresentar um comprimento adequado à idade da criança, sem causar qualquer lesão. A utilização de dispositivos em escala (seringas pré carregadas com ponta retal) facilita a dosagem individual comparativamente aos dispositivos "tudo ou nada".<sup>11</sup>

Os excipientes utilizados na sua formulação não devem irritar a mucosa retal dos bebés e crianças. Por exemplo, as bases de polietilenoglicol (PEG) podem levar a uma irritação da mucosa retal devido à sua natureza higroscópica, a qual pode ser minimizada através da humificação do supositório com água antes da sua inserção.<sup>11</sup>

## 6.4. Administração Cutânea e Transdérmica

Alterações no desenvolvimento cutâneo, tais como, a espessura do estrato córneo, o grau de hidratação e de perfusão cutânea, e a razão entre a área da superfície corporal e o peso, devem ser tidas em consideração durante o desenvolvimento das preparações cutâneas e transdérmicas destinadas à população pediátrica.<sup>11</sup>

O perfil de segurança de cada excipiente deve ser considerado, incluindo o risco de sensibilização da pele. As preparações que contêm álcool devem ser evitadas em crianças muito jovens, porque este pode desidratar a pele e causar dor.<sup>17</sup>

### 6.4.1. Administração cutânea

As preparações para administração cutânea incluem formas líquidas (loções, champôs), semi-sólidas (cremes, pomadas) e sólidas (pós)<sup>17</sup>, e a sua biodisponibilidade é geralmente reduzida.

Os fabricantes devem ter em conta as alterações da pele durante a infância e desenvolver formulações mais ajustadas à idade da criança e em doses adequadas. Em pacientes pediátricos com idade inferior a dois anos, a área de aplicação desta forma farmacêutica deve ser restrita. Por exemplo, no caso dos corticosteroides foi demonstrado que a exposição sistémica duplica entre 2 a 10 vezes e pode chegar a valores mais elevados em pele lesada/danificada.<sup>11</sup> O uso de materiais impermeáveis à água (como curativos oclusivos, fraldas, adesivos) e de veículos altamente lipofílicos (por exemplo, formulações à base de parafina), ao serem envolvidos no local de aplicação podem aumentar a exposição sistémica. Este efeito de oclusão pode ser útil quando a disponibilidade sistémica de uma substância ativa é desejável, mas deve ser evitado se os efeitos de absorção sistémica resultarem numa reação adversa. Situações febris e de calor externo (uso de radiadores, banhos quentes) podem aumentar a taxa de penetração.<sup>11</sup>

### 6.4.2. Administração transdérmica

Os sistemas transdérmicos são preparações farmacêuticas maleáveis, com dimensões variadas, que servem de suporte a uma ou mais substâncias ativas. Quando aplicadas na pele não lesada, destinam-se a libertar e difundir uma ou mais substâncias ativas para a circulação geral após passagem da barreira cutânea.<sup>19</sup> Constituem uma boa opção para alguns fármacos usados na terapia pediátrica a fim de obter um efeito sistémico, no entanto, são poucos os sistemas transdérmicos autorizados na UE para uso em pacientes pediátricos, e os disponíveis para adultos são de tamanho e de dose inadequada.<sup>11</sup> O tamanho e a forma dos adesivos transdérmicos e dos emplastos devem ser adaptados ao tamanho e à forma do corpo da criança e não deve interferir com a sua rotina. Os locais de aplicação com difícil alcance por parte da criança são os preferidos, impedem a sua remoção. Se tiver que ser aplicado em locais de fácil acesso pela criança, deve ser discutido qual é o seu impacto sobre a terapêutica.<sup>17</sup> É improvável que uma única formulação transdérmica seja capaz de se ajustar às características que a pele vai adquirindo durante os estágios de maturação da pele do recém-nascido, lactentes e crianças, e como tal, a avaliação específica para cada caso é necessário.<sup>11</sup>

Apesar da maioria dos sistemas transdérmicos monolíticos possam ser divididos em partes menores a fim de se ajustar a dose, as preparações desenhadas especificamente para os pacientes pediátricos são os preferidos.<sup>11</sup> O corte só será considerado aceitável se as linhas de corte estiverem claramente marcadas e se a uniformidade da dose for devidamente

demonstrada.<sup>11,17</sup> Os sistemas controlados por membrana, que contêm um reservatório, nunca devem ser cortados.<sup>17</sup> Destruir a membrana origina uma entrega descontrolada da substância ativa e provoca o fenômeno de “dose dumping” com possíveis consequências letais.<sup>11</sup>

O uso de outros tipos de preparações como cremes, pomadas e geles para um efeito sistêmico deve ser considerado apenas em casos em que os sistemas transdérmicos não estão disponíveis. Na maioria dos casos é necessário uma oclusão adicional de modo a influenciar as características de permeabilidade ou simplesmente para proteger os sistemas da remoção acidental, como esfregar ou tocar no local de aplicação.<sup>11</sup>

Os adesivos devem ter um baixo potencial alergênico para evitar irritação cutânea e consequente infecção. A tolerância e aceitação local devem ser previamente testadas.<sup>11</sup>

### 6.5. Administração Parentérica

A administração parentérica pela via intravenosa (IV) é a via regularmente usada em crianças que se encontram gravemente doentes, em estado clinicamente instável e em recém-nascidos prematuros<sup>17</sup>. Em alguns casos também é usado a via subcutânea (SC) e intramuscular (IM) mas a limitada massa muscular dos recém-nascidos, principalmente dos prematuros, restringe o uso da via IM neste subgrupo.

A escolha pela via IV, SC e IM deve ser justificada consoante o efeito clínico pretendido, as características das substâncias a administrar e a aceitação por parte da criança (dor). Sempre que necessário, o uso de micro-agulhas ou injetores de agulha livre pode ser considerado, especialmente para medicamentos que requerem um período de tratamento mais prolongado. As injeções repetidas devem ser evitadas em crianças a menos que a administração por via IV seja através de cateteres que permanecem no mesmo local durante o tratamento.<sup>17</sup>

O volume mínimo irá depender da precisão do dispositivo de medição em causa e da idade e peso da criança. Os recém-nascidos só podem aceitar volumes muito pequenos de medicamentos a fim de evitar sobrecarga de volume e permitir espaço suficiente para possível nutrição parental. Normalmente, os volumes de injeção subcutânea e intramuscular não deve exceder 1 ml, porém volumes menores são permitidos a recém-nascidos e lactentes. A incompatibilidade na coadministração de medicamentos na linha de infusão, a existência de

diluentes inadequados, e o potencial de sobre ou sub-dosagem, também devem ser averiguados.<sup>17</sup>

### 6.6. Administração Nasal

As preparações para administração nasal estão destinadas a exercerem uma ação local sobre a membrana mucosa e dos tecidos adjacentes, como os descongestionantes tópicos, ou sistêmica e são, geralmente, consideradas adequadas para crianças de todas as idades<sup>11,17</sup>. A administração nasal pode exercer um efeito sistêmico indesejado, irritar a mucosa ou causar dor e ser ineficaz se as secreções forem abundantes. Os produtos que agem localmente devem ser minimamente absorvidos pela mucosa nasal e permanecer o máximo de tempo possível no local de ação. Por outro lado, os produtos com ação sistêmica requerem uma eficiente absorção para a corrente sanguínea.<sup>11</sup>

Os dispositivos para a administração nasal e o volume pretendido devem ser adequados para o tamanho da cavidade nasal do grupo etário alvo.<sup>17</sup>

As preparações de aplicação nasal são preparações líquidas, semi-sólidas ou sólidas. Quanto às preparações líquidas, são as formas farmacêuticas mais amplamente utilizadas na administração nasal. O seu efeito de humidificação é conveniente e útil uma vez que muitas doenças alérgicas estão frequentemente relacionadas com crostas e secagem das membranas mucosas. A estabilidade microbiológica e irritação são as principais desvantagens associadas às formas farmacêuticas à base de água devido ao uso de conservantes que podem prejudicar a função e reduzir a estabilidade química do fármaco dissolvido e o tempo de residência da formulação na cavidade nasal. Nas preparações líquidas encontram-se as gotas e *sprays* nasais.<sup>21</sup>

#### 6.6.1. Gotas nasais

As gotas nasais são administradas por instilação para dentro da cavidade nasal e geralmente são fornecidas em sistemas multidose acompanhadas por um dispositivo de doseamento adequado. Devido à sua dosagem pouco reprodutível, as gotas nasais não são recomendadas para a administração de drogas altamente potentes. Do ponto de vista

anatómico, as gotas nasais podem ser usados em lactentes, uma vez que a sua cavidade nasal é tão pequena que uma ou duas gotas é necessário para cobrir toda a sua mucosa.<sup>11</sup>

### 6.6.2. *Sprays* nasais

Os *sprays* nasais são aplicados na cavidade nasal para efeito local ou sistémico, e podem ser fornecidos em garrafas *squeeze* ou em recipientes pressurizados (aerossóis nasais)<sup>11</sup>. As garrafas *squeeze* incluem uma garrafa com um pulverizador e são utilizadas como dispositivo principalmente em descongestionantes. Ao premir a garrafa de plástico, o ar dentro do recipiente é pressionado para fora do orifício, expelindo desse modo um certo volume, quando se liberta a pressão, o ar é puxado para dentro da garrafa. Este procedimento muitas vezes resulta na contaminação do líquido por microrganismos e por secreções nasais que são aspiradas para dentro do recipiente. As diferenças na aplicação, como a pressão vigorosa ou suave, influenciam a dose, bem como o tamanho das gotas da formulação. De acordo com estas desvantagens, o uso deste sistema com vasoconstritores na sua formulação não é recomendado em crianças.<sup>21</sup> A maioria das preparações nasais, como soluções, emulsões ou suspensões, são entregues através de sistemas pressurizados - aerossóis nasais. Estes sistemas permitem uma dosagem reprodutível, no entanto, são capazes de originar uma possível irritação no epitélio nasal, restringindo a área de deposição do fármaco. Estes sistemas encontram-se disponíveis em grande variedade de acordo com as necessidades do público-alvo. Em aplicação pediátrica, os adaptadores são mais finos na sua geometria e o volume é mais reduzido.<sup>11</sup>

### 6.6.3. Pós para inalação

Os pós para inalação são pós destinados a serem insuflados nas cavidades nasais com um dispositivo apropriado.<sup>19</sup> As principais vantagens desta forma farmacêuticas são a ausência de conservantes e a estabilidade da formulação. Em comparação com as soluções, a administração de pós pode resultar num contacto mais prolongado com a mucosa nasal.<sup>21</sup>

## 6.7. Administração Via Pulmonar

Esta via constitui o método preferencial para administração de fármacos no tratamento das doenças respiratórias. São vários os sistemas de inalação disponíveis: inaladores de pó seco (DPI), inaladores pressurizados com válvula doseadora (pMDIs) com ou sem câmara expansora e nebulizadores. A quantidade de fármaco depositado a nível das vias respiratórias depende, entre outros fatores, do dispositivo utilizado e da forma como é efetuada a técnica inalatória.<sup>22</sup>

### 6.7.1. Inaladores pressurizados com válvula doseadora

Nos pMDIs o fármaco está suspenso ou dissolvido num propelente armazenado sob pressão num recipiente de metal. Com este dispositivo consegue-se a libertação de uma dose controlada de medicação sob a forma de aerossol que depois é inalado pelo paciente.<sup>22</sup>

É o sistema de entrega mais utilizado para o tratamento de asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e outras doenças respiratórias.<sup>21</sup> São dispositivos portáteis, relativamente económicos podendo a administração da medicação ser efetuada de modo rápido e em qualquer local. Contudo, neste sistema, a coordenação entre a ativação do dispositivo e a inalação é muito difícil –“coordenação mão-pulmão” – resultando numa elevada deposição do fármaco na orofaringe, cerca de 50 a 80% da dose.<sup>22</sup> Esta coordenação torna-se particularmente complicada na população pediátrica, geralmente, só as crianças mais velhas conseguem dominar a técnica. Para ultrapassar as dificuldades na coordenação mão-pulmão dos pMDIs recomendam-se a utilização de câmaras expansoras (CEs) que funcionam como “extensões” dos pMDIs colocadas entre estes e a boca ou face do doente. A deposição pulmonar conseguida com a aplicação de uma CE é de 20 a 30%, idêntica à de um pMDI quando efetuado com técnica inalatória correta.<sup>22</sup>

O uso de uma máscara ligada à câmara de retenção facilita a utilização destes sistemas pressurizados em crianças muito jovens (2-3 anos). Sempre que possível, as crianças devem inalar pela boca ao invés do nariz.<sup>11,17</sup>

### 6.7.2. Inaladores de pó seco

Relativamente aos DPI, são mais fáceis de usar, não precisam de coordenação entre o disparo e a inspiração. A libertação e deposição do fármaco dependem do fluxo inspiratório do doente que “aspira” o pó do dispositivo assegurando uma coordenação automática entre a

libertação do fármaco e a sua inalação. Exige uma inspiração rápida e profunda para assegurar que a técnica seja correta. São dispositivos pequenos e portáteis permitindo que a medicação possa ser administrada em qualquer local e de modo rápido. Não contêm substâncias prejudiciais ao ambiente como os CFCs dos pMDIs, e possuem um sistema indicador das doses.<sup>22</sup>

Para inalar a dose do aerossol é necessário que o paciente gere um fluxo inspiratório no mínimo de 20 a 30 l/min, dependendo do dispositivo.<sup>23</sup> Os DPIs podem ser sistemas de distribuição eficientes para as crianças capazes de alcançar o fluxo inspiratório. Considera-se que as crianças com idade a partir dos 4-5 anos são capazes de manter o fluxo respiratório mínimo necessário.<sup>17,23</sup>

### 6.7.3. Nebulizadores

A aplicação de fármacos por via inalatória pode também ser efetuada com a ajuda de nebulizadores. Os nebulizadores libertam uma quantidade constante de aerossol durante a inspiração e expiração o que pode resultar numa exposição excessiva da pele e olhos do doente ao fármaco. A libertação para o ambiente pode também resultar na exposição dos acompanhantes ao medicamento. São dispositivos caros, volumosos e que exigem maior tempo para administração da medicação. Exigem limpeza e manutenção cuidadas.<sup>22</sup> Por outro lado são úteis em qualquer idade nas crises severas de asma e são uma alternativa para crianças pequenas que não podem usar DPI e pMDIs.<sup>17,22</sup>

## 6.8. Administração Via Ocular e Auricular

As preparações auriculares e oftálmicas são preparações líquidas, semi-sólidas ou sólidas, destinadas a serem aplicadas no conduto auditivo e no globo ocular, respetivamente.<sup>19</sup> Estes preparativos podem ser mal aceites por algumas crianças, no entanto, na ausência de alternativas melhores, devem ser consideradas aceitáveis para crianças de todas as idades.

A fim de evitar a utilização de conservantes com um potencial tóxico para a córnea e/ou para as membranas mucosas das crianças, principalmente nos recém-nascidos e crianças em terapia a longo prazo, deve ser considerado o uso de preparações de dose única ou preparações de multidose em recipiente de doses múltiplas que não necessitam

de conservantes. No que diz respeito apenas às preparações oftálmicas, como as crianças não conseguem manter os olhos abertos, é necessário que o pai ou o responsável, seja informado a respeito de como controlar a criança e também o recipiente, a fim de administrar corretamente o medicamento.<sup>17,22</sup>

## 7. Idade, Desenvolvimento e Formas Farmacêuticas de Escolha

Uma das questões mais importantes no desenvolvimento de medicamentos destinados a pacientes pediátricos é a seleção da forma farmacêutica mais adequada em relação à idade.

A tabela 7.1 combina diferentes faixas etárias, vias de administração e formas farmacêuticas. A classificação etária é de acordo com o que foi descrito anteriormente com a ressalva de que a sub-população "crianças" foi dividida ainda em crianças pré-escolares (2-5 anos) e crianças em idade escolar (6-12 anos) por causa das mudanças significativas na capacidade de lidar com algumas formas farmacêuticas entre o intervalo de 2-12 anos de idade.<sup>11</sup>

A matriz foi construída com base num questionário que contou com a participação de 40 pessoas de vários países europeus, nomeadamente pediatras hospitalares, farmacêuticos e cuidadores. A tabela 7.1 não se destina a uma recomendação para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica específica para um grupo de idade, mas reflete alguns aspetos gerais da aceitabilidade das várias formas farmacêuticas.<sup>11</sup>

A leitura do quadro faz-se da seguinte forma:

- Para as idades iniciais a legenda indica principalmente a aplicabilidade da via e da forma farmacêutica:

- 1- Não se aplica;
- 2- Aplicável com problemas;
- 3- Provavelmente aplicável, mas não preferido;
- 4- Boa aplicabilidade;
- 5- Melhor e de aplicabilidade preferida.

- Para os grupos de maior idade, todas as formas farmacêuticas são mais ou menos aplicáveis, mas com o aumento da idade a preferência das crianças torna-se mais importante:

- 1- Não aceito;
- 2- Aceitou sob reserva;
- 3- Aceitável;
- 4- Aceitabilidade preferida;
- 5- Forma de dosagem de escolha.

## Formas Farmacêuticas em Pediatria

A seguinte tabela apenas se pode considerar um guia. Naturalmente, os pacientes pediátricos (também crianças da mesma idade) comportam-se e sentem de forma diferente e possuem maneiras distintas de lidar com as formas farmacêuticas. A aceitação de certas formas farmacêuticas depende muito do humor da criança no momento, doenças, influência de seus cuidadores e dos hábitos culturais e/ou regionais.<sup>11</sup>

**Tabela 7.1- Relação entre formas farmacêuticas e idade da criança. Retirado de European Medicines Agency, 2006.**

Via de administração  Forma farmacêutica	Recém-nascidos prematuros	Recém-nascidos Termo (0-28dias)	Crianças (1mês-2anos)	Crianças (pré-escolar) (2-5anos)	Crianças (escolar) (6-11anos)	Adolescentes (12-16/18anos)
<b>Oral</b>						
Solução/gotas	2	4	5	5	4	4
Emulsão/suspensão	2	3	4	5	4	4
Efervescente	2	4	5	5	4	4
Pós/Multiparticulados	1	2	2	4	4	5
Comprimidos	1	1	1	3	4	5
Cápsulas	1	1	1	2	4	5
Orodispersíveis	1	2	3	4	5	5
Gomas de mascar	1	1	1	3	5	5
<b>Nasal</b>						
Solução	3	4	4	4	4	4
Semisólido	2	3	3	4	4	4
<b>Retal</b>						
Supositórios	4	5	5	4	3	2
Enema	5	4	4	3	3	2
Capsulas retais	2	3	4	4	4	3
<b>Tópico/Transdérmico</b>						
Pomada, Creme, Gel	4	4	4	5	5	5
Líquido	4	4	4	5	4	4
Adesivo transdérmico	1	2	2	4	4	5
<b>Parentérica</b>						
Solução i.v.	5	4	4	4	4	3
i.m.	3	3	3	4	4	3
s.c.	4	4	4	4	4	3
Bomba infusora	5	4	4	4	4	3
<b>Pulmonar</b>						
Nebulizador	2	3	4	4	4	3
MDI/espaçador	1	3	4	4	4	4
DPI	1	1	3	5	5	5

Ocular						
Gotas oculares	3	4	4	5	5	5
Semisólido	2	3	4	4	4	4

Um estudo realizado na Holanda permite também uma breve visão sobre a distribuição das formas farmacêuticas em relação à idade dos pacientes. No total estiveram em análise 69019 prescrições de 19283 crianças diferentes com idades entre os 0-16 anos. A população em estudo foi então dividida em categorias: 0-1, 2-5, 6-11 e 12-16 anos e as formulações também seguiram uma divisão: comprimidos/capsulas, soluções orais (incluindo comprimidos dispersíveis e pós para solução), cremes/pomadas, inalatórias, supositórios (incluindo soluções rectais), preparações oculares/nasal/oftálmica e outros/não definidos (como injeções, comprimidos vaginais).

Segundo a análise de todos os dados foi possível construir um diagrama (figura 7.1) que mostra a distribuição de cada grupo das formulações prescritas em relação à idade do paciente.<sup>24</sup>

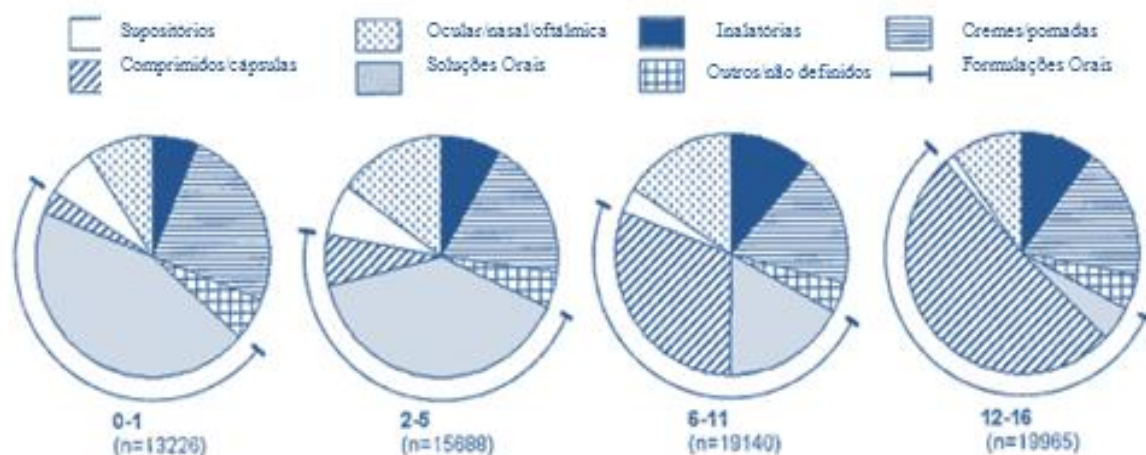


Figura 7.1- Formulações farmacêuticas prescritas em relação à idade (anos). Retirado de Schirm et al, 2003.

Os resultados demonstram que metade das formulações usadas na população pediátrica foi de administração oral. Até aos 5 anos de idade as soluções orais eram mais prescritas, no entanto, por volta dos 6 anos, observa-se uma alteração desta panorâmica e os comprimidos/cápsulas começam a ganhar maior relevância.

## 8. Desafios no desenvolvimento de formulações pediátricas

Existem muitas lacunas na formulação das formas farmacêuticas e muitos desafios para a indústria farmacêutica resolver. Estes incluem:<sup>25</sup>

- Volumes e tamanhos das formas farmacêuticas;
- Segurança, por exemplo, risco de aspiração ou asfixia para formas farmacêuticas sólidas;
- Excipientes e a sua aceitabilidade;
- Sabor das preparações.

### 8.1. Excipientes

Antigamente, a importância de excipientes em formulações farmacêuticas era subestimada por serem compostos baratos, considerados apenas como suporte inerte para medicamentos. Hoje, essa visão está ultrapassada, os excipientes são muito mais que “açúcar” num comprimido.

Na figura 8.1, os três requisitos essenciais para os princípios ativos são comparadas com os dos excipientes.

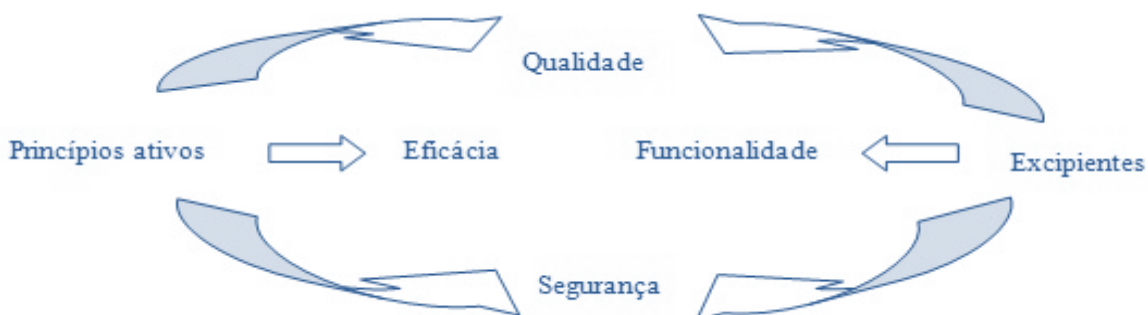


Figura 8.1- Comparação entre os requisitos principais dos princípios ativos com os dos excipientes.

A segurança sempre foi o requisito mais importante e o mais estudado quando se trata de fármacos. Menos atenção tem sido dedicada à segurança dos excipientes, porque a sua inércia e inocuidade foram tomadas como certas. O caso de uma das maiores tragédias medicinais do século passado -envenenamento por dietilenoglicol- causou 107 mortes, muitas

delas crianças. A sulfonamida vendia-se sob a forma de comprimidos e como pó para injetáveis, mas quando se verificou que a maior parte dos seus consumidores eram crianças, a empresa decidiu fabricar uma forma farmacêutica mais “amiga das crianças”, mais fácil de administrar do que os comprimidos. Foi desenvolvido então o xarope de sulfonamida e na sua formulação foi utilizado como excipiente, dietilenoglicol. A nova formulação não foi testada, naquela época a lei não requeria estudos de segurança clínica aos novos medicamentos e nem sequer existia uma base de dados sobre a segurança dos excipientes. O seu fabricante falhou em não observar que o excipiente da formulação era potencialmente tóxico.<sup>26-27</sup>

Devido a esta fatalidade e à evolução da tecnologia farmacêutica, emergiu um novo olhar sobre a inatividade farmacológica e toxicológica destes componentes dos produtos farmacêuticos. Os excipientes devem ser farmacologicamente inativos, contudo, podem causar efeitos adversos. Este facto tem de estar presente quando se desenvolvem, particularmente, formulações pediátricas visto que esta população possui uma fisiologia consideravelmente diferente dos adultos.<sup>11</sup>

Os seguintes grupos de excipientes ajudam a refletir sobre questões relevantes quanto ao seu uso, principalmente, em forma farmacêuticas destinadas a pacientes pediátricos.

### 8.1.1. Conservantes

- Álcool benzílico

É usado geralmente como conservante em preparações líquidas orais e em injetáveis. Apesar de ser vastamente utilizado, foi associado a efeitos adversos em recém-nascido devido ao seu metabolismo pouco desenvolvido. O seu uso nesta subpopulação foi descontinuado.<sup>11</sup>

- Ácido benzoico/ Benzoato de sódio

São compostos utilizados normalmente em preparações farmacêuticas líquidas e semi-sólidas como conservantes. O seu uso em formulações para crianças até aos 3 anos é desaconselhado, pode desencadear reações alérgicas como urticária e anafilaxia, e quando é usado em preparações parentéricas aumenta o risco de icterícia em recém-nascidos.<sup>11,9</sup>

- Ácido láctico

Na cosmética é usado como emoliente e na comida e bebidas como conservante. Devido à dificuldade dos recém-nascidos em metabolizar o isômero R não deve ser usado em formulações para crianças com menos de 3 meses.<sup>4</sup>

- Propilenoglicol

Utilizado vastamente em preparações farmacêuticas como conservante, agente humectante e co-solvente, no entanto, tem sido associado a efeitos adversos a nível do sistema nervoso central, especialmente em recém-nascidos.<sup>4</sup>

### 8.1.2. Edulcorantes

- Sacarose

Deve ser evitado por pacientes pediátricos que sofrem de intolerância hereditária à frutose e na terapêutica de crianças que sofram de diabetes.

As preparações com grandes concentrações de sacarose destinadas a terapias de longo prazo devem ser substituídas por formulações isentas de açúcar, uma vez que a sacarose provoca uma redução de pH na placa dentária, provocando um aumento da dissolução do esmalte do dente e de cáries dentárias.<sup>11</sup>

- Frutose

A frutose eleva bastante os níveis de glucose no sangue, deste modo, o seu uso deve ser evitado em pacientes diabéticos. É também contraindicado em pacientes com hipoglicemia (reativa) ou com intolerância à frutose. Quando administrado oralmente em doses elevadas pode causar efeitos laxativos.<sup>11</sup>

- Sorbitol, Xilitol

Estes dois monossacáridos não são facilmente absorvidos pelo intestino e portanto são considerados seguros para pacientes diabéticos. Ambos podem provocar diarreia osmótica podendo prejudicar a absorção do princípio ativo do medicamento.<sup>9,11</sup>

O sorbitol é metabolizado a frutose, por isso o seu uso é contraindicado em pacientes intolerantes à frutose.<sup>11</sup>

- Aspartame

O aspartame é sensivelmente 150 a 200 vezes mais doce que a sacarose e é usado em bebidas, comidas e também em preparações farmacêuticas, incluindo preparações pediátricas.<sup>9,11</sup> Mostrou ter potencial carcinogénico em ratos usando uma dose equivalente à utilizada em seres humanos. As grávidas não devem consumir este edulcorante porque pode passar diretamente para o feto e causar malformação cerebral.<sup>9</sup>

A fenilalanina presente na sua composição pode ser prejudicial em pacientes que possuam deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase (autossômica recessiva).<sup>9,11</sup>

### 8.1.3. Diluentes e Solventes

- Lactose

A lactose é um dissacarídeo de glicose e galactose e é absorvida no intestino após a sua hidrólise pela enzima lactase. Bebés e crianças intolerantes à lactose poderão sofrer de diarreia severa prolongada, desidratação e acidose metabólica. Embora seja difícil atribuir estes sintomas à ingestão de pequenas quantidades de lactose utilizadas nas formulações, a sensibilidade a este composto varia amplamente em termos de gravidade e a ingestão de 3g é suficiente para provocar os sintomas descritos.<sup>11</sup>

- Etanol

O etanol é um solvente comum em preparações líquidas orais. Em crianças, o metabolismo do etanol não é tão eficiente como no adulto devido à imaturidade da enzima álcool desidrogenase, cuja atividade só alcança valores da população adulta por volta dos 5 anos de idade.<sup>28</sup>

O uso do etanol em preparações farmacêuticas pediátricas pode ser prejudicial tanto pela possível toxicidade aguda após *overdose* acidental como pelo potencial de toxicidade crónica associada à sua exposição prolongada no tratamento de doenças crónicas pediátricas. Além disso, a coadministração de etanol pode alterar fármacos ou interferir com a absorção de princípios ativos, originando interações farmacológicas potencialmente perigosas.<sup>28</sup> Os produtos homeopático que muitas vezes são rotulados pelos pais como os mais seguros, podem atingir uma percentagem apreciável de etanol (60%) na sua constituição.<sup>28</sup>

### 8.1.4. Corantes

- Amarelo de tartrazina

Em geral o uso de corantes deve ser evitado nas fórmulas farmacêuticas dado que muitos foram associados a hipersensibilidade e hiperatividade em crianças. O amarelo de tartrazina pode ocasionar hipercinesia em pessoas com diagnóstico de hiperatividade.<sup>9</sup> Em países como os EUA e o Brasil, a utilização deste corante tem de estar obrigatoriamente indicado no rótulo.

- Amarelo crepúsculo

Este corante pode provocar reações de hipersensibilidade não alérgica (anafilactóide), angioedema, choque anafilático, vasculite, intolerância gastrointestinal com dor abdominal, vômitos e indigestão, e púrpura, podendo haver reação cruzada com paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes como a tartrazina.<sup>9</sup> O seu uso em alguns países, como Finlândia e Noruega, já foi banido.

### 8.1.5. Avaliação da presença de corantes em diferentes formulações

Um estudo realizado no Brasil em 2009 teve como objetivo avaliar a presença de corantes e de lactose em diferentes medicamentos habitualmente prescritos por pediatras, com ênfase especial no tratamento de doenças alérgicas e respiratórias. Concluiu-se que das 181 apresentações farmacêuticas analisadas, 47 (26%) apresentaram na sua composição pelo menos um corante e 5 continham dois corantes cada. Considerando a forma de apresentação, 18,5% dos comprimidos apresentavam pelo menos um corante, contra 42,6% das formulações líquidas (100% dos elixires, 71% das suspensões, 36% dos xaropes, 33% das formulações em gotas e 11% das soluções orais). Nenhuma formulação em cápsula, granulado, pó seco ou chá apresentava corantes. Cinco formulações não especificaram o tipo de corante, descrevendo-os apenas como corante vermelho (n=4) ou corante amarelo (n=1). Observou-se falta de uniformidade quanto à nomenclatura utilizada para descrever os corantes: ora se utilizou o nome comum do corante (ex: amarelo tartrazina), ora a classificação segundo FD&C- *Federal Food Drug & Cosmetic* - (ex: yellow n.5), e a maioria não apresentou a nomenclatura padrão INS – International Numbering System (ex: E-102). Sete dos oito medicamentos que continham tartrazina apresentaram no rótulo a advertência referente a este corante como previsto por lei.<sup>29</sup>

Em outro estudo brasileiro realizado em 2006, estiveram em análise 73 medicamentos, dos quais 41 continham pelo menos um corante e 5 apresentavam dois corantes. Dos 13 diferentes corantes encontrados, os mais frequentes foram o amarelo crepúsculo, amarelo tartrazina e eritrosina. Apenas um medicamento não descrevia adequadamente os seus componentes no rótulo.<sup>29</sup>

Um estudo americano analisou 102 medicamentos norte-americanos e verificou que 80% continham no mínimo um corante. Os mais utilizados foram vermelho 40 (n=42) e amarelo crepúsculo (n=27). Onze medicamentos não especificaram o tipo de corante. Estudo anterior do mesmo autor - Kumar *et al* - com 91 antibióticos revelou a ausência de corantes em apenas sete formulações. Foram detetados treze corantes diferentes, sendo os mais frequentes: vermelho 40, vermelho n.3 e o amarelo crepúsculo. Só três apresentações continham tartrazina, e sete não especificavam o tipo de corante.<sup>29</sup>

Estes estudos fundamentam a importância de uma avaliação mais aprofundada sobre o uso de excipientes nas formulações e a sua toxicidade visto que são amplamente usados na indústria farmacêutica. Pode-se observar também um erro na discriminação dos corantes nos rótulos, não é universal, causando equívocos e muitas vezes impossibilitando a correlação entre a reação adversa e princípio ativo/excipiente.<sup>29</sup>

## 8.2. Palatabilidade

*“A good flavour may be all that is needed to get an infant to take it”*

O sabor é o parâmetro mais determinante na adesão à terapêutica na população pediátrica.<sup>4</sup> Um sabor indesejável é um dos desafios mais importantes na formulação e por vezes não é fácil ultrapassar esta adversidade. Não se trata de um processo simples, pode-se complicar se o fármaco apresentar um sabor forte e amargo. Preparações farmacêuticas como as pastilhas, chupa-chupas e gomas, que têm um maior tempo de contacto com a cavidade bucal, possuem uma dificuldade acrescida.<sup>30</sup> O uso de medicamentos com sabor desagradável na população pediátrica, por vezes recorre à combinação com alimentos ou sumos com objetivo de mascarar o sabor. No entanto, estas medidas podem ter um efeito negativo sobre a eficácia e segurança do medicamento.<sup>4</sup>

A dissimulação do sabor é conseguida quando, no intervalo de 1 a 2 minutos, o fármaco não for detetado ou se a quantidade detetada estiver abaixo do limite capaz de identificar o sabor desagradável.<sup>11</sup>

### 8.2.1. Seleção do sabor

A população pediátrica tende a preferir sabores mais doces como baunilha, doce de manteiga e frutos vermelhos, e não tolera tão bem sabores amargos.<sup>30</sup> Esta preferência também é afetada pela componente cultural, por exemplo, nos EUA os sabores de seleção incluem “pastilha-elástica” e “uva”, a Europa opta por “citrinos” e “frutos vermelhos” e a região da Escandinávia prefere “alcaçuz”, bastante usado na confeitaria.<sup>11</sup> Em preparações destinadas a pacientes com terapêuticas a longo prazo é aconselhável o uso de sabores suaves.<sup>30</sup>

Para além das características como o sabor e a textura/consistência da forma farmacêutica, a cor também é determinante. A cor complementa o sabor e deve de ir ao encontro da expectativa do doente, como por exemplo, a cor roxa deve ser usada em preparações com sabor a uva e a cor vermelha em sabores como cereja.<sup>30</sup>

Nas tabelas 8.1 e 8.2 os sabores apresentam-se relacionados com o tipo de sensação que proporcionam ao paciente e a sua condição patológica.

Tabela 8.1- Relação entre o sabor e a sensação proporcionada ao paciente. Adaptado de European Medicines Agency, 2006, e de Allen 1997.

Sensação	Sabor
Doce	Baunilha, uva, pastilha-elástica, frutos vermelhos
Ácido	Limão, lima, laranja, cereja, toranja, framboesa, morango, tangerina
Salgado	Noz, manteiga, doce de manteiga, especiarias, ácer
Amargo	Anis, chocolate, café, menta, cereja, limão, lima, laranja, toranja, pêssego
“Alcalino”	Banana, caramelo, pêssego, cereja, alcaçuz, maracujá

Tabela 8.2- Relação entre o sabor e a condição patológica do paciente. Retirado de European Medicines Agency, 2006.

Condição patológica	Sabor
Dores, febre, alergias, infeções	Cereja, morango, banana, caramelo
Multivitânicos	Groselha, limão, lima, laranja, tangerina
Anti-ácidos	Limão, lima, laranja, menta

### 8.2.2. Efetividade dos edulcorantes

O uso de sabores geralmente é combinado com edulcorantes, como o aspartame. No entanto, esta estratégia por vezes é mal sucedida quando se pretende mascarar formulações pediátricas com sabor extremamente amargo visto que estes agentes edulcorantes em altas concentrações proporcionam por si só já uma sensação amarga.

A intensidade do sabor doce e a sua capacidade de mascarar sabores amargos em baixas concentrações pode ser aumentada pela adição de cloreto de sódio.<sup>11</sup>

### 8.3. Disfagia

A anatomia da cavidade bucal de um paciente pediátrico não é uma versão reduzida do adulto. Existem diferenças entre recém-nascidos e crianças mais velhas, bem como entre crianças e adultos (figura 8.2). As diferenças incluem: a cavidade oral, é pequena no recém-nascido e é completamente preenchida pela língua; na criança o palato mole e a epiglote estão em contacto quando se encontram em repouso, formando uma válvula adicional na parte de trás da cavidade oral; e o osso hióide e a laringe encontram-se numa posição mais elevada no pescoço e mais perto da epiglote.<sup>4</sup>

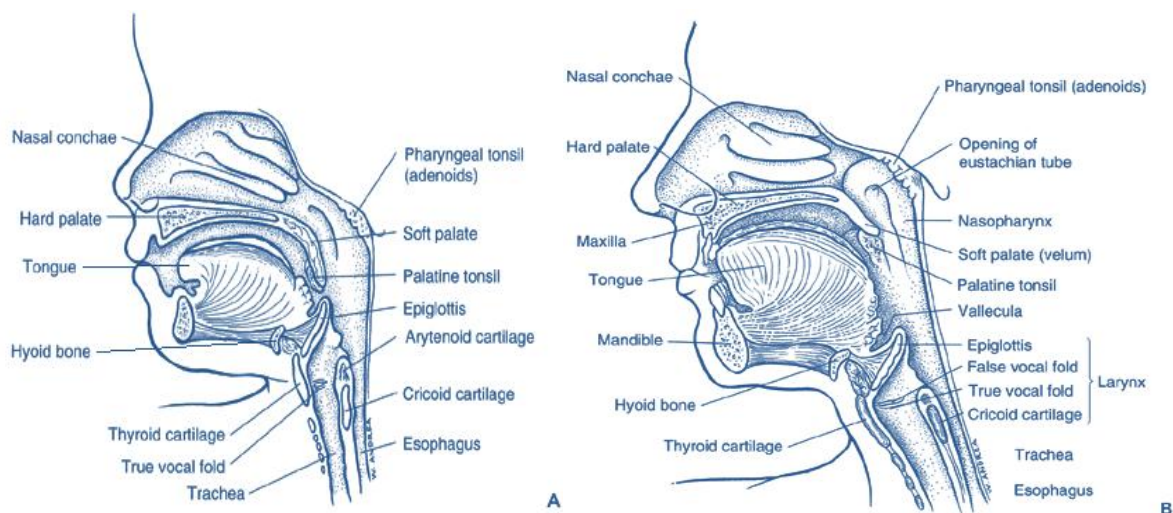


Figura 8.2- Cavidade bucal de uma criança (A) vs adulta (B).

A maioria dos medicamentos são desenvolvidos sob forma sólida para administração oral, especialmente cápsulas e comprimidos. No entanto, mais de 25 % dos pacientes adultos apresenta dificuldade na deglutição (disfagia) destas formas farmacêuticas, e nas populações pediátricas e geriátricas as percentagens são muito mais elevadas. As crianças com idade superior a cinco anos geralmente conseguem deglutir um comprimido, e quando têm três anos podem ser ensinadas em situações muito particulares (doenças crónicas).<sup>4</sup>

Os comprimidos convencionais podem ser reduzidos pela metade (se houver uma linha de quebra) ou esmagados. No entanto, devido às dificuldades encontradas pelas crianças na deglutição, muitas vezes são necessárias formulações alternativas, como líquidos/suspensões orais, elixires, gotas orais e comprimidos mastigáveis.<sup>4</sup>

### 9. Necessidade de melhores medicamentos em pediatria

Os medicamentos utilizados em adultos são exaustivamente estudados quanto à sua qualidade, segurança e eficácia. O mesmo não se verifica nos medicamentos usados em pediatria. Estima-se que mais de 50% dos medicamentos usados na população pediátrica nunca foram realmente estudados em crianças. Estes números tornam-se assustadores dado que as crianças representam uma população bastante vulnerável com diferenças fisiológicas e psicológicas relativamente ao adulto.<sup>9,31</sup> Contudo, o reduzido mercado dos medicamentos utilizados em pediatria representa apenas cerca de 20% da população europeia, e as dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos em crianças, torna o desenvolvimento de medicamentos pediátricos pouco apetecível para a indústria farmacêutica.<sup>32</sup> A realidade é que a utilização de medicamentos apropriados para a população pediátrica não se verifica porque eles não existem e o uso de medicação não autorizada e *off-label* já se vai tornando numa prática comum, ou melhor, já se vai tornando numa necessidade perante esta lacuna na falta de medicação.<sup>31,32</sup>

#### 9.1. Medicação não autorizada e *off-label*

A definição de medicação não autorizada e *off-label* ainda não é consensual, o que afeta a credibilidade dos estudos farmacoepidemiológicos nesta área. No entanto, as definições de *off-label* e de medicamento não autorizado utilizadas neste capítulo são baseadas no modelo Delphi- reúne e compara definições chegando a um conceito mais consensual possível – e em considerações por parte da EMA.<sup>33</sup>

#### *Off label* em pediatria

Define-se um medicamento como *off-label* quando é prescrito de forma diferente da recomendada pela informação que acompanha o medicamento (RCM e FI) em relação à faixa etária, indicação terapêutica em crianças, indicação terapêutica para o uso em subgrupos da população pediátrica, dose e posologia, forma farmacêutica e via de administração. Segundo esclarecimentos da EMA, produtos que sejam usados em terapêutica nesta população mas que contenham a informação “contraindicado em crianças” são também *off-label*.<sup>32,33</sup>

### Medicamento não aprovado/não autorizado

Todo o medicamento sem uma Autorização de Introdução no Mercado - AIM – de uso humano quer em adultos, quer em crianças.<sup>33</sup>

#### 9.1.1. Incidência da medicação *off-label* e não autorizada

A incidência da medicação *off-label* e não autorizada na população pediátrica tem sido averiguada em diferentes estudos, analisando diferentes áreas terapêuticas e áreas geográficas. As diferenças na definição de medicação *off-label* e medicação não autorizada entre os autores dificultam a comparação de dados mas mesmo assim permite uma boa visão sobre esta questão.<sup>31</sup>

Em estudos realizados em hospitais e nos cuidados neonatais, as prescrições de medicamentos *off-label* variaram entre 10% e 65% e de medicação não autorizada entre 3 e 48% na população pediátrica. A maioria destes estudos mostra que são as crianças mais pequenas, principalmente recém-nascidos e lactentes, que recebem uma maior proporção deste género de medicação. Num estudo realizado na Suécia também se observou o mesmo, aproximadamente 70% de toda a medicação que os recém-nascidos utilizaram em meio hospitalar foram *off-label* e não autorizada. Esta situação é particularmente preocupante porque se trata de pacientes que devido a todas as suas fragilidades fisiológicas, requerem uma avaliação extremamente cuidada e segura da sua posologia.<sup>31,34</sup>

#### 9.1.2. Riscos associados ao uso de medicação *off-label* e não autorizada

Os médicos que lidam constantemente com a falta de medicamentos adequados para a população pediátrica vão ganhando experiência no uso de medicação não autorizada e *off-label* e portanto, a maioria dos pacientes pediátricos quando são bem supervisionados, normalmente não correm riscos. No entanto, quando se trata de recém-nascidos e crianças mais pequenas em situações delicadas, há uma evidente necessidade de mais informação sobre o uso deste tipo de medicação.<sup>34</sup> Um estudo americano realizado em 2006 utilizou dados fornecidos pela *National Drug and Therapeutic Index*, e observou que 21% das prescrições são de medicação *off-label* e apenas 27% destas prescrições apresentam fortes evidências científicas que apoiam o seu uso.<sup>35</sup>

Alguns estudos analisaram a associação entre pacientes tratados com medicação *off-label* e não autorizada com o risco de desenvolverem reações adversas, e observou-se uma maior incidência de reações adversas em crianças tratadas com medicamentos *off-label* e não

autorizado do que entre aquelas que receberam medicação autorizada. Contudo, por causa do número relativamente pequeno de reações adversas e da população em estudo, e das limitações no consenso quanto à avaliação do “*status*” do medicamento, mais estudos são necessários para uma melhor avaliação destes riscos.<sup>34,36,37</sup>

O uso de medicação que não é adequada ou nem sequer estudada para a população alvo, a falta de bases científicas que justifiquem o seu uso e de informação por parte do fabricante do medicamento, a extrapolação de doses, os erros de medição, tudo isto está constantemente presente na realidade da população pediátrica e pode colocar em sério risco a vida destes pacientes. É urgente que se perceba que estas medidas têm uma componente temporária e são vistas como última solução, e que certamente há riscos associados ao uso de *off-label* e medicação não autorizada. Novas soluções são necessárias, novas atitudes e novas mentalidades- e uma das soluções passa pela Indústria.

### 10. Indústria e medicação pediátrica

Questões éticas inerentes à realização de ensaios clínicos em crianças, o reduzido mercado dos medicamentos em pediátricos, a baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas da população pediátrica, são algumas das razões que tornam o desenvolvimento de medicamentos pediátricos pouco atrativo para a indústria farmacêutica.<sup>32</sup>

Para resolver esse problema, em 2006, foi emitido pela Comissão Europeia o Regulamento Pediátrico que estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos, destinado a assegurar a investigação, o desenvolvimento e a autorização regular dos medicamentos com vista a dar resposta às necessidades terapêuticas das crianças.<sup>1</sup>

O Regulamento Pediátrico tem como principais objetivos<sup>1</sup>:

- Assegurar uma investigação de alta qualidade com vista ao desenvolvimento de medicamentos para crianças;
- Garantir que, no futuro, a maioria dos medicamentos administrados às crianças serão especificamente autorizados e dotados de formas e formulações adequadas para o efeito;
- Assegurar a disponibilidade de informações de alta qualidade sobre os medicamentos administrados às crianças.

Como foi referido, o Regulamento veio trazer um conjunto de incentivos dirigidos à indústria, quer para novos medicamentos quer para os já comercializados. Entre os incentivos destacam-se a prorrogação por seis meses da patente do medicamento, ou do certificado complementar de proteção (CPC) do medicamento, sempre que o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) inclua os resultados dos estudos em conformidade com o plano de investigação pediátrica (PIP) aprovado. Nestes casos, todas as apresentações do medicamento em causa, incluindo as destinadas a adultos, estão abrangidas por esta disposição. A prorrogação é concedida pela realização de estudos na população pediátrica e não pela demonstração da segurança e eficácia do medicamento nessa população, pelo que é concedida mesmo nos casos em que a indicação pediátrica não seja autorizada; No caso dos medicamentos órfãos, para além dos 10 anos de exclusividade de mercado a que têm direito,

são acrescidos mais dois anos, 12 anos de exclusividade de mercado no total, se as exigências relativas à apresentação de dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas;<sup>2,38</sup> e um novo tipo de autorização de introdução no mercado: a autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA). Como incentivo para a realização dos estudos sobre a potencial utilização pediátrica dos medicamentos não patenteados e autorizados para a população adulta, esta autorização de introdução no mercado oferece 8 anos de exclusividade de dados e 10 anos de exclusividade de comercialização a qualquer novo medicamento não patenteado exclusivamente desenvolvido para ser usado na população pediátrica. Deste modo, o objetivo principal do conceito PUMA é estimular a investigação de medicamentos existentes na população pediátrica.<sup>1</sup>

### 11. Preparação de medicamentos manipulados

Segundo a FDA, o ato de manipular medicamentos designa-se pela prática destinada ao farmacêutico ou sob a sua supervisão, de combinar, misturar ou alterar os ingredientes de uma formulação para criar um medicamento adequado às necessidades de cada paciente.

A tradição dos manipulados arrasta-se desde a época da civilização egípcia até aos nossos dias. Em tempos, os medicamentos manipulados abrangiam a maior parte das prescrições mas com a chegada da produção em massa de medicamentos devido à industrialização por volta de 1950/60, esta ciência foi diminuindo. Deste modo o papel do farmacêutico como o responsável pela preparação das medicações foi substituído pelo básico distribuidor de formas farmacêuticas previamente fabricadas por maquinarias. No entanto, o conceito “*one-size-fits-all*” dos medicamentos industrializados significa que as necessidades de alguns pacientes não são satisfeitas e podem surgir problemas quando um paciente é alérgico a um corante ou diluente, não é capaz de tomar a medicação, se o comprimido for muito grande, ou a dose for muito elevada, ou o sabor desagradável, o que é comum na população pediátrica. Estas problemáticas vieram desencadear a importância do papel do farmacêutico na manipulação de medicamentos. Os manipulados ganharam maior relevância na terapêutica da população pediátrica ao desenvolverem alternativas adequadas às necessidades da criança.

Os medicamentos manipulados são geralmente prescritos por um médico e preparados por farmacêuticos ou através da sua supervisão, num ambiente seguro e cuidadosamente controlado. Com o consentimento do prescriptor, o farmacêutico pode alterar a dosagem, a forma farmacêutica, e adicionar aroma/sabor para tornar a formulação mais atrativa. Nesta situação não é o paciente que tem de se adaptar à medicação, mas sim a medicação ao paciente num conceito de medicação personalizada.

### 11.1. Manipulados em Pediatria

As formas farmacêuticas geralmente usadas em pacientes pediátricos são as preparações líquidas para administração oral- soluções, suspensões e emulsões. No entanto existem outras alternativas que podem ser selecionadas para um paciente com necessidades específicas.<sup>30</sup> Neste capítulo irei abordar um conjunto de formas farmacêuticas que estão mais direcionadas à população pediátrica: *Soft troches*, *hard troches*, *chewable troches* e os *popsicles*. Foram desenvolvidas para aumentar a adesão à terapêutica nos pacientes pediátricos por serem mais apelativas e pela falta de medicação adequada (formas farmacêuticas e dosagens). Os manipulados não descumpram os fatores físico-químicos (estabilidade), farmacêuticos e do próprio paciente durante a sua preparação.

#### 11.1.1. Troches/Lozenges- Pastilhas

São preparações sólidas destinadas a dissolverem-se lentamente na cavidade bucal de modo a exercerem geralmente ação local na cavidade bucal ou na garganta, como anestésicos, antibacterianos, analgésicos, antitússicos, entre outros. Existe três tipos de pastilhas quanto à sua composição: *hard ou lollipops*, *soft* e *chewable*.<sup>39</sup> São preparações bastante aromatizadas, não invasivas e fáceis de administrar em crianças, e estão a ganhar bastante popularidade como alternativa terapêutica para vários fármacos. São utilizadas em pacientes com dificuldades na deglutição de formas sólidas e na administração de soluções destinadas a banhar os tecidos da garganta.

O rótulo deve conter informação sobre o seu apropriado armazenamento, e também a instrução “mantar fora do alcance das crianças”. Deve ser armazenado em temperatura ambiente ou no frigorífico, de acordo com o princípio ativo e do tipo de veículo, e em recipientes que evitem entrada de ar para prevenir o ressecamento, principalmente nas formas *chewable* que dificulta a sua mastigação.

### 11.1.1.1. Pastilhas moles ou *soft troches*

São preparações com uma textura macia e maleável, que podem compreender três tipos de base: base oleaginosa (como óleo de milho, manteiga de cacau, óleo de cânola, fattibase) aromatizada (chocolate); base de polietilenoglicol (PEG); e base combinada goma acácia-açúcar.<sup>39,40</sup> Algumas das formulações contêm acácia e sílica-gel. A acácia, nestas formulações, adiciona textura e suavidade à forma farmacêutica e a sílica-gel funciona como agente de suspensão.<sup>41</sup>



### 11.1.1.2. *Hard troches*

*Hard troches* ou *lollipops* são constituídos por uma mistura de sacarose com outros açúcares e/ou carboidratos num estado amorfo. Embora sejam produzidos a partir de preparações aquosas como xaropes, a água que inicialmente se encontra presente na mistura evapora por ebulição durante o processo de composição, terminando num teor de humidade muito baixo, entre 0,5 e 1,5%.<sup>42,40</sup>



O sucesso da textura desta preparação depende do manuseamento do xarope e na monitorização das temperaturas. De modo a evitar que a



forma farmacêutica adquira uma textura viscosa, a temperatura de fusão deve atingir os 149-154°C (300°-310°F) - estado *hard candy*. Este intervalo de temperaturas depende de certas condições como o nível do mar e a humidade. A altas altitudes estas temperaturas são mais baixas, e em dias húmidos o xarope deve ser aquecido a mais 1°C do que o normal.<sup>40</sup> Os compostos instáveis a elevadas

temperaturas não devem ser incorporadas neste tipo de formas farmacêuticas.<sup>39,42,40</sup> Outro problema é a formação de granulado, a velocidade a que isto ocorre depende da utilização de

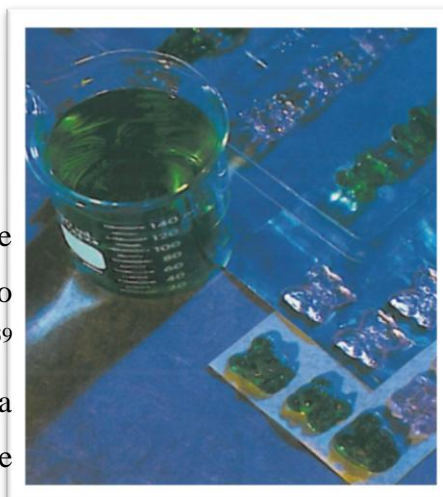
açúcar e a sua concentração na formulação. A melhor combinação que evita a formação de granulado parece ser 55-65% de sacarose e cerca de 35-45% de xarope de milho.<sup>39,42</sup>

Os *hard troches* estão delineados para se dissolverem, e não a se desintegrarem, na cavidade bucal num período de 5 a 10 minutos sempre com um sabor agradável para o paciente.<sup>39,42</sup> Esta forma farmacêutica tem ganho uma enorme popularidade nos últimos anos.

### 11.1.1.3. Chewable troches

Os *chewable troches* começaram a ter mais popularidade nas crianças quando estas ganharam uma forma semelhante a gomas- *gummy bears* ou *gummy worms*.

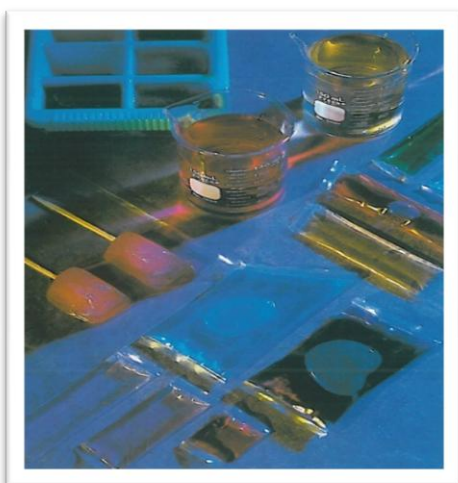
Apresentam sabores frutados e ligeiramente ácidos provenientes da adição de ácido cítrico com o propósito de mascarar o sabor amargo da glicerina.<sup>43,39</sup> Normalmente junta-se acácia para promover uma textura suave à preparação, bentonite como agente suspensor do princípio ativo insolúvel e aspartame como edulcorante.<sup>30,40</sup>



Esta forma farmacêutica é mastigada o que significa que o fármaco é distribuído para o sistema gastrointestinal para absorção sistêmica.<sup>39</sup>

### 11.1.2. Popsicles

Esta preparação demonstra bons resultados quanto ao aumento do tempo de contacto



do princípio ativo com a mucosa oral. O facto de ser uma forma farmacêutica fresca traz alguns benefícios, consegue neutralizar o sabor desagradável que está associado a alguns fármacos.<sup>30</sup>

Os *popsicles* são usados em tratamentos como a candidíase oral e é bem tolerada por doentes pediátricos, idosos, e por pacientes que não conseguem tomar a medicação pelos métodos de administração mais comuns.<sup>44</sup> As maiores desvantagens são a probabilidade do doente

pediátrico não conseguir tomar toda a dose necessária e o limitado número de substâncias

## Formas Farmacêuticas em Pediatria

ativas que podem ser englobadas na sua formulação. A figura 11.1 apresenta uma prescrição de *popsicles* de nistatina destinada a uma criança de 2 anos que desenvolveu uma candidíase oral devido a uma terapêutica com antibióticos.<sup>40</sup>

É importante que no rótulo destas preparações siga as seguintes informações: deixar fora do alcance das crianças; armazenar no congelador e proteger da luz.

CONTEMPORARY PHYSICIANS GROUP PRACTICE 20 S. PARK STREET, TRITURATE, WI 53706 TEL: (608) 555-1333 FAX: (608) 555-1335			
	R #	123865	
NAME	<i>Sarah Davis</i>	DATE	<i>00/00/00</i>
ADDRESS	<i>2227 North Rococo Rd.</i>		
R	<i>Nystatin</i>	<i>2,000,000 units</i>	
	<i>Sorbitol 70% Solution USP</i>	<i>10 mL</i>	
	<i>Syrup NF</i>	<i>30 mL</i>	
	<i>Cherry Flavor concentrate</i>	<i>qs</i>	
	<i>Purified Water</i>	<i>qs ad 100 mL</i>	
	<i>M et Div. to make 10 popsicles</i>		
			<i>L. Thompson 00/00/00</i>
	<i>Sig: Eat one popsicle q8h for thrush</i>		
REFILLS	<i>2</i>	<i>Patsy Heider</i>	M.D.
			NFA NN

Figura 11.1- Prescrição de *popsicles* de nistatina. Retirado de Thompson & Davidow, 2009.

### 12. Conclusão

A população pediátrica representa cerca de 20% da população mundial, e estima-se que 50% dos medicamentos usados nesta população nunca foram realmente estudados em crianças.

O desenvolvimento de medicamentos pediátricos, particularmente para os mais novos, recém-nascidos e lactentes, pode ser realmente desafiante para o farmacêutico. A informação disponível sobre a aceitabilidade das diferentes formas farmacêuticas e o seu tamanho, doses/volumes, vias de administração e excipientes em relação à idade e o desenvolvimento da criança, mostra ser bastante limitado. Este enquadramento força os profissionais de saúde a procurar alternativas terapêuticas para oferecer aos seus pacientes, ou seja, novas formas farmacêuticas, novas formulações. Por vezes a única possibilidade é a administração de medicação *off-label* e não autorizada. Grande parte desta não possui informação científica suficiente que garanta uma terapêutica segura e eficaz na população pediátrica e acarreta grandes probabilidades de desencadear reações adversas. Estudos atuais mostraram que existe maior incidência de reações adversas no grupo de pacientes que utilizaram medicação *off-label* e não autorizada do que nas crianças tratadas com medicação autorizada. No entanto, mais estudos são necessários para uma melhor avaliação.

Perante tantas alterações fisiológicas durante o desenvolvimento da população pediátrica conclui-se que é pertinente e urgente uma avaliação pormenorizada em cada caso para encontrar a forma farmacêutica adequada (disfagia), com uma formulação compatível e agradável (sabor), dose devidamente ajustada e uma via de administração devidamente justificada. Verificou-se que, no geral, a via de administração preferível era a via oral mas a forma farmacêutica era mais imprevisível, dependia muito do subgrupo a tratar e das suas limitações, como a capacidade de coordenação motora e disfagia. Porém, observou-se que as crianças a partir dos 6 anos já se encontram recetivas às formas farmacêuticas sólidas orais como comprimidos e cápsulas. Fatores organolépticos inerentes às formas farmacêuticas como o sabor, a cor e textura também mostraram afetar a adesão à terapêutica, cada criança tem a sua preferência nos sabores que são utilizados nas formulações.

Os avanços da Indústria, mesmo após a implementação das mediadas e incentivos pelo Regulamento Pediátrico, ainda não dão resposta às necessidades da população pediátrica e

prevê-se que a medicação não autorizada e *off-label*, como os manipulados, será em grande parte dos casos, a única alternativa terapêutica.

ANEXOS

**Anexo I**

Fórmulas farmacêuticas para manipulação de *soft troches*, *hard troches* e *chewable troches*.

- **Formulações de *Soft Troches***

<b>A. <i>Soft Troche</i> com base PEG e agentes de suspensão</b>	
PEG 1000	34,5g
Substância ativa	q.s.
Sílica-gel	0,37g
Acácia	0,61g
Aroma	5 gotas

Retirado de Allen, 1999.

<b>B. <i>Soft Troche</i>: Base Chocolate</b>	
Chocolate	60g
Óleo Vegetal (ex. milho)	40g

Retirado de Allen, 1997.

<b>C. <i>Soft Troche</i>: Chocolate Troche</b>	
Base Chocolate	42g
Substância ativa	q.s.
Bentonite	650mg
Acácia em pó	720mg
Aspartame	850mg

Retirado de Allen, 1997.

<b>D. <i>Soft Troche</i>: Base PEG</b>	
PEG 1000	10g
Substância ativa	q.s.
Sacarina de sódio	20 pacotes
Aroma de menta	0,1mL
Corante	2 gotas

Retirado de Allen, 1999.

**E. *Soft Troche*: Base açúcar-Acácia**

Açúcar em pó	10g
Substância ativa	q.s.
Água Purificada	q.s.
Acácia	0,7g
Aroma	q.s.
Corante	q.s.

Retirado de Thompson & Davidow, 2009.

**F. *Soft Troche*: Fattibase**

Fattibase	25g
Substância ativa	q.s.
Acácia	1g
Edulcorante, ex. sacarina de sódio	q.s.
Aroma	q.s.

Retirado de Thompson & Davidow, 2009.

- **Formulações de *Hard Troches***

**G. *Hard Troche*: Base de Sacarose**

Açúcar em pó	42g
Substância ativa	q.s.
Água Purificada	24mL
Xarope d milho	16mL
Aroma de menta	1,2mL
Corante	q.s.

Retirado de Allen, 1999.

**H. *Hard Troche*: Base de Sorbitol**

Sorbitol	24g
Substância ativa	q.s.
PEG 3350	6mg
Ácido Citrico	50mg
Aroma	q.s.
Corante	q.s.

Retirado de Allen, 1999.

- **Formulação de *Chewable/Gummy Troche***

*I. Chewable Troche*

<b>Parte I- Base Gelatina</b>	
Glicerina	43,4g
Gelatina	155mL
Água purificada	21,6mL
<b>Parte II – Produto</b>	
Base gelatina	26,60g
Bentonite	0,5g
Aspartame	0,55g
Acácia em pó	0,5g
Ácido Cítrico	0,70g
Aroma	10-12 gotas
Substância Ativa	q.s.

Retirado de Allen, 1997.

## Anexo II

Métodos de Preparação de *Soft Troche*, *Hard Troche*, *Chewable Troche* e *Popsicles*.

### A) Preparação Generalizada de *Soft Troche*

- 1º Pesar/medir todos os compostos;
- 2º Pulverizar os pós e misturá-los por diluição geométrica;
- 3º Aquecer a Base em banho-maria a temperatura adequada, no caso do chocolate, adicionar à base;
- 4º Mexer o conteúdo até derreter;
- 5º Juntar a mistura de pós até estar uniformemente disperso;
- 6º Adicionar o aroma e/ou corante se necessário;
- 7º Verter para molde apropriado e deixar arrefecer;
- 8º Embalar e rotular.

### B) Preparação *Hard Troche* com base de sacarose

- 1º Pesar e/ou medir todos os compostos;
- 2º Combinar o açúcar, o xarope de milho e a água num copo e mexer até ficar bem misturado;
- 3º Tapar a mistura e colocar a aquecer a altas temperaturas até a mistura começar a ferver. Deixar a ferver durante 2 minutos,
- 4º Destapar e retirar do calor quando o termómetro apostar 141°C. Não mexer a mistura até a temperatura descer aos 129°C;
- 5º Rapidamente, adicionar o princípio ativo, o aroma e o corante e de seguida mexer até estar bem misturado;
- 6º Usar um óleo vegetal para revestir o molde;
- 7º Verter o material fundido para os moldes e deixar arrefecer;
- 8º Embalar e rotular

**C) Preparação *Chewable Troche* com base de gelatina**

**Parte I**

- 1º Pesar e/ou medir todos os ingredientes;
- 2º Aquecer o sistema de banho-maria até começar a ferver;
- 3º Num copo colocar água purificada e glicerina e mexer durante 5 minutos em banho-maria;
- 4º Lentamente, juntar a gelatina durante 3 minutos até estar bem misturada e sem grumos;
- 5º Continuar em banho-maria por 45 minutos;
- 6º Retirar do calor e deixar arrefecer

**ParteII**

- 1º Misturar a bentonite, aspártamo, acácia em pó, ácido cítrico monoidratado e o princípio ativo;
- 2º Aquecer a base de gelatina até estar totalmente fluida,
- 3º Juntar a mistura de pós na base de gelatina até estarem totalmente dispersos;
- 4º Por último, adicionar o aroma e misturar;
- 5º Verter para o molde e deixar arrefecer;
- 6º Embalar e rotular.

**D) Preparação *Popsicle***

- 1º Pesar/medir todos os compostos;
- 2º Num almofariz de vidro, colocar a nistatina e o sobitol, e misturar;
- 3º Juntar o xarope simples, o aroma e a água purificada, e mexer bem;
- 4º Passar o conteúdo para uma proveta graduada e adicionar água purificada até perfazer os 100mL. Misturar bem com a ajuda de uma vareta e medir;
- 5º Misturar bem com a ajuda de uma vareta e de seguida meça o pH;
- 6º Usar uma seringa de 10mL para medir 10mL da solução e coloque cada porção num recipiente adequado;
- 7º Colocar no congelador por 1-2h até os *popsicles* apresentarem uma textura semi-sólida;
- 8º Inserir neste momento um aplicador em cada *popsicle* e deixa congelar completamente;
- 9º Retirar cada *popsicle* e envolver num invólucro;
- 10º Por último, armazenar num saco de plástico com fecho ou numa caixa de cartão e guardar em recipiente opaco ou âmbar e apertado; 11º Rotular e dispensar.

## Bibliografia

1. Comissão Europeia. *Melhores Medicamentos para as Crianças — do Conceito à Realidade.*; 2013.
2. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos Manipulados em Pediatria. *Arq Med.* 2008;(22):75–84.
3. European Medicines Agency. *Clinical Investigation of Medical Products in the Paediatric Population.*; 2006.
4. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(8):1043–55.
5. Rubinow DR, Moore M. Sex-dependent modulation of treatment response. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6:39–51.
6. Koren G. *Aspectos Especiais da Farmacologia Perinatal & Pediátrica.* Farmacologia Básica & Clínica. 2010:881–892.
7. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(5):667–86.
8. Van den Anker J. Developmental Pharmacokinetics. Seyberth HW, Rane A, Schwab M, eds. *Pediatr Clin Pharmacol.* 2011;205:51–76.
9. Liberato E, Souza P, Silveira C, Lopes L. *Fármacos em crianças.*; 2008.
10. Lam JKW, Xu Y, Worsley A, Wong ICK. Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;73:50–62.
11. European Medicines Agency. *Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population.*; 2006.
12. Bartelink I, Rademaker C. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1077–1097.
13. Jantzen J, Tzanova I. Rectal pH in children. *Can J Anaesth.* 1989:665–667.
14. Wood A. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349:1157–1167.
15. Alcorn J, Mcnamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2003;55:667–686.

16. Organization WH. *Promoting safety of medicines for children*. 2007.
17. European Medicines Agency. *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use.*; 2014:1–24.
18. Magistral A. Dicas Farmacotécnicas: Gotas x conta-gotas. *PharmaPress*. 2008;56:2–6.
19. Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa VIII.*; 2005.
20. Prista L. *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1992.
21. Alagusundaram M. Nasal drug delivery system-an overview. *Int J Pharm Sci Res*. 2010;(4):454–465.
22. Mesquita S, Gomes E, Cunha L, Lopes I. Dispositivos para Terapêutica Inalatória na Criança. *Nascer e Crescer*. 2004;XIII:121–126.
23. Pereira DLFF. inalador de pó com múltiplas doses) Aerolizer e acuhaler/diskus (1. *Soc Bras Pneumol e Tisiol*. 2007:1–30.
24. Schirm E. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatrica*. 2003:1486–1489.
25. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(6):674–6.
26. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Farm*. 2003;58(8):541–550.
27. Portal educação. História da sulfanilamida. 2013. Available at: <http://www.portaleducacao.com.br/Artigo/Imprimir/41763>. Accessed April 20, 2014.
28. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(4):499–502.
29. Stefani GP, Higa M, Pastorino AC, Castro APBM, Fomin ABF, Jacob CMA. Presença de corantes e lactose em medicamentos : avaliação de 181 produtos. *Rev Bras Alerg e Imunopatol*. 2009:18–26.
30. Allen L. Compounding for the pediatric patient. *Int J Pharm Compd March/April*. 1997.
31. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(2):115–22.
32. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. *Acta Pediátrica Port*. 2008:17–22.

33. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58(5-6):316–22.
34. Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):796–801.
35. Epstein RS, Huang S-M. The many sides of off-label prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):755–8.
36. Neubert A, Dormann H, Weiss J. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(13):1059–67.
37. Marcovitch H. Safer prescribing for children. *Br Med J.* 2005;331(September):646–647.
38. Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug development for pediatric populations: regulatory aspects. *Pharmaceutics.* 2010;2(4):364–388.
39. Allen L. Compounding Hard, Soft and Chewable Troches/Lozenges/Drops. *Int J Pharm Compd November/December.* 1999.
40. Thompson J, Davidow L. *A Practical Guide Contemporary Pharmacy Practice.* Wolters Kluwer; 2009.
41. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Soft Lozenges. Available at: <http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm>. Accessed May 12, 2014.
42. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Hard Lozenges. Available at: [disponível em http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm](http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm). Accessed May 12, 2014.
43. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory. Chewable Lozenges. Available at: <http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm>. Accessed May 12, 2014.
44. Jolles P. *New Approaches to Drug Development.* Birkhauser; 2000.