



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Manipulados:
Estratégias de Formulação na
População Pediátrica

Gabriela Silva Cardoso

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Moutinho Grenha

2016



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

Manipulados:
Estratégias de Formulação na
População Pediátrica

Gabriela Silva Cardoso

Nº 45393

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Moutinho Grenha
2016

Manipulados: Estratégias de Formulação na População Pediátrica

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.

(Assinatura do autor)

Copyright© Gabriela Cardoso,

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.

“All our dreams can come true, if we have the courage to pursue them.”

Walt Disney

Agradecimentos

Não poderia iniciar esta monografia, sem primeiro agradecer a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a sua realização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Ana Margarida Grenha. Não só pelo ensino das bases da Tecnologia Farmacêutica, como também pela disponibilidade demonstrada, esclarecimento de questões colocadas, apresentação de sugestões e apoio, o que possibilitou a realização desta monografia. Revelou-se ser não só uma excelente professora como também uma exímia orientadora.

À Professora Doutora Isabel Ramalinho, pelo apoio prestado na colocação dos alunos nos respetivos locais de estágio.

Grata também a todos os docentes do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, por todos os ensinamentos transmitidos aos estudantes, permitindo formar futuros farmacêuticos nas mais diversas áreas de atuação deste profissional.

Agradeço ainda a toda a comunidade académica pelo acolhimento prestado ao longo destes 5 anos.

Deixo também um agradecimento a todos os profissionais envolvidos nos meus estágios curriculares. À Professora Doutora Marília João Rocha, orientadora do estágio em farmácia hospitalar, e a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, que tão bem conseguiram transmitir o papel do farmacêutico hospitalar na comunidade. Agradeço ainda à Dra. Maria Helena Amado, orientadora do estágio em farmácia comunitária, por ter permitido a realização do mesmo, bem como a toda a equipa da Farmácia Luciano e Matos, que demonstraram sempre simpatia e disponibilidade. Tornando, todos eles, possível o aprofundar de conhecimentos e o auxílio a centenas de pessoas na resolução dos seus problemas.

Não poderia também deixar de agradecer a todos os que estiveram comigo durante estes 5 anos, porque não foram apenas colegas, como também amigos que transportarei para a vida.

Para além disso, agradeço também à minha família, sobretudo à minha mãe, pelo sacrifício e luta, que tornou possível o meu percurso até aqui. À minha irmã, avós, “avó do Algarve”, restantes membros da família e amigos pelo apoio incondicional e força transmitida durante toda a minha vida.

Nestes últimos meses, em especial à Natália, à Rosa Branca e à Dra. Mélanie, pela “revisão” desta tese.

Por fim, gostaria de dedicar esta tese ao meu pai, porque apesar de já não estar presente, certamente estará muito orgulhoso de ver como cresci, e que com muito trabalho e algum sacrifício, sendo o maior, o afastamento da família, fui capaz de dar um passo de gigante, tornando-me numa futura profissional de Ciências Farmacêuticas, dedicando-lhe este curso.

Resumo

Os medicamentos, industrializados e manipulados, devem ser formulados com rigor, reverenciando-se as boas práticas, para se obter sempre a melhor qualidade, segurança e eficácia independentemente do doente.

Naturalmente, também nos medicamentos destinados às crianças devem observar-se esses princípios, no entanto, questões éticas dificultam a realização de ensaios clínicos nesta população. Exemplificativos são os obstáculos na obtenção do consentimento informado e, conseqüentemente, o desrespeito do princípio da autonomia. Por esta e outras razões, a escassez de medicamentos específicos para esta faixa etária é uma realidade mundial. Os medicamentos administrados a crianças resultam, inúmeras vezes, de operações de manipulação de medicamentos apenas disponíveis no mercado para adultos. Deste modo, não são especificamente estudados para esta faixa etária (“*off-label*”), ou carecem de uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (“*unlicensed*”). Só assim se consegue responder à falta de medicamentos existentes no mercado para crianças e, conseqüentemente, às suas necessidades. No entanto, a prescrição/formulação resulta muitas vezes de práticas clínicas pessoais, experienciadas por médicos e farmacêuticos, sujeita a problemas de ineficácia terapêutica, toxicidade, erros de medicação e problemas de estabilidade. Surgiu então a necessidade de criar regulamentação específica. Primeiro nos Estados Unidos da América, pela “*Food and Drug Administration*”, e depois na Europa, pela Agência Europeia do Medicamento. Contudo, os incentivos à investigação de medicamentos pediátricos decorrentes da regulamentação não são suficientes, continuando a ser necessário recorrer-se ao farmacêutico para a produção de manipulados, tanto nas farmácias hospitalares como comunitárias, de forma a obter-se uma maior personalização da terapêutica e a colmatar algumas lacunas da indústria farmacêutica.

Esta monografia tem como principal objetivo avaliar as estratégias existentes na formulação de medicamentos destinados à população pediátrica.

Palavras-chave: formulação, personalização da terapêutica, população pediátrica, manipulados

Abstract

Medicines, manufactured and compounded, should be rigorously formulated, following good manufacturing practices, to assure the best quality, safety and efficacy at all times, regardless of the patient.

Naturally, also in medicines for children, these principles have to be observed, but ethical issues make paediatric clinical trials difficult to conduct. Particularly, there are obstacles in obtaining informed consent and, consequently, the infringement of the principle of autonomy. For this and other reasons, the lack of specific drugs for this age group, is a global reality. As such, medicines administered in children are often a result of manipulation operations applied in formulations available on the market only for adults. Therefore, they are used outside the terms of the product license ("off-label"), or are lacking a paediatric usage marketing authorisation ("unlicensed"). This is the only possible way to face the absence of marketed drugs for children and, consequently, cover the needs of this population. However, the prescription/formulation is often a consequence of personal clinical practices, experienced by physicians and pharmacists, which enables the appearance of problems like therapeutic inefficacy, toxicity, medication errors, and stability issues. The need to create specific regulations emerged, first in the United States, by Food and Drug Administration, and then, in Europe, by the European Medicines Agency. However, incentives for research in paediatric medicines under the regulation are not enough, remaining the need to ask the pharmacist the production of compounded medicines, both in hospital and community pharmacies, in order to have individualized therapy and fill some gaps of the pharmaceutical industry.

The main goal of this thesis is to evaluate the strategies existing in therapeutic compounding for the paediatric population.

Keywords: compounded medicines, formulation, paediatric population, therapeutic individualisation.

Índice geral

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract	vii
Índice geral.....	viii
Índice de figuras	xi
Índice de quadros.....	xii
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xiii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos	4
2.1. Gerais	4
2.2. Específicos	4
3. Metodologia de pesquisa.....	5
PARTE I - Medicamentos manipulados.....	7
4. Medicamentos manipulados - contextualização.....	7
4.1. Definições.....	7
4.2. Necessidade de preparação de medicamentos manipulados.....	7
4.2.1. Personalização da terapêutica.....	8
4.2.1.1. Componentes das formulações	8
4.2.1.2. Dosagens dos medicamentos	8
4.2.1.3. Formas farmacêuticas	8
4.2.1.4. Características organoléticas	9
4.2.1.5. Combinação de princípios ativos.....	9
4.2.1.6. Nutrição parentérica	9
4.2.1.7. Dermatologia	9
4.2.1.8. Pediatria.....	10

4.2.2.	Preenchimento de lacunas da indústria farmacêutica	10
4.2.2.1.	Falta de medicamentos no mercado	10
4.2.2.2.	Preparações extemporâneas.....	11
4.2.2.3.	Outras situações.....	11
4.2.3.	Vantagens económicas	11
5.	Preparação de manipulados	11
5.1.	Necessidade de boas práticas na preparação de manipulados	11
5.2.	Boas práticas de manipulação em Portugal	13
5.2.1.	Papel do farmacêutico	14
5.2.2.	Descondicionamento de especialidades farmacêuticas	14
5.2.3.	Preparação antecipada	14
5.2.4.	Matérias-primas.....	15
5.2.5.	Normas de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados.....	16
5.3.	Estabilidade dos manipulados	18
PARTE II – Manipulados em pediatria		19
6.	Manipulados na população pediátrica - contextualização	19
6.1.	Caracterização da população pediátrica	19
6.2.	Importância dos medicamentos manipulados em pediatria.....	20
7.	Estado da arte da manipulação em pediatria	22
8.	Limitações das abordagens atuais	25
8.1.	Papéis medicamentosos.....	26
8.2.	Segmentar comprimidos e administração de uma porção	27
8.3.	Pulverização de comprimidos ou abertura de cápsulas e administração de uma porção	27
8.4.	Dispersão de comprimidos/cápsulas e administração de uma proporção.....	28
8.5.	Cortar/destapar pensos transdérmicos	28
8.6.	Corte de supositórios	28

8.7.	Administração de soluções injetáveis por via oral	29
9.	Incentivos para o desenvolvimento de medicamentos apropriados para pediatria..	29
10.	Vias de administração e formas farmacêuticas em pediatria.....	31
11.	Dispositivos auxiliares de administração em pediatria	35
12.	Excipientes de formulações líquidas orais pediátricas	37
12.1.	Tipos de excipientes utilizados nas formulações líquidas orais pediátricas	40
12.1.1.	Edulcorantes, corantes e aromatizantes	41
12.1.2.	Solventes e co-solventes.....	44
12.1.3.	Conservantes	44
13.	Exemplos de fórmulas farmacêuticas utilizadas em formulações líquidas orais pediátricas.....	45
13.1.	Fórmulas farmacêuticas líquidas orais pediátricas	45
14.	Caso prático.....	47
15.	Conclusão	49
	Bibliografia.....	51
	Anexo I - Certificado de participação no 5º curso APFH – Medicamentos Manipulados para uso em Pediatria.....	56
	Anexo II - Equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados.	57
	Anexo III – Ficha de preparação de medicamentos manipulados	58
	Anexo IV - Matriz desenvolvida pela Agência Europeia do Medicamento: via de administração/forma farmacêutica em função da idade	62

Índice de figuras

Figura 5.1.....	17
Figura 7.1.	23
Figura 11.1.....	36

Índice de quadros

Quadro 5.1.	15
Quadro 5.2.	17
Quadro 5.3.	18
Quadro 6.1.	19
Quadro 7.1.	25
Quadro 12.1.	38

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AIM: Autorização de introdução no mercado;

BPF: Boas práticas de fabrico;

DL: Decreto – Lei;

EMA: Agência Europeia do Medicamento (do inglês “*European Medicines Agency*”);

EUA: Estados Unidos da América;

FDA: do inglês “*Food and Drug Administration*”;

INFARMED, I.P: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.;

NECC: do inglês “*New England Compounding Center*”;

OMS: Organização Mundial de Saúde;

PIC/S: do inglês “*Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*”;

PDCO: Comité Pediátrico (do inglês “*Paediatric Committee*”);

PIP: Plano de investigação pediátrica (do inglês “*paediatric investigation plan*”);

PUMA: Autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (do inglês “*paediatric-use marketing authorisation*”);

RCM: Resumo das características do medicamento;

SPC: Certificado suplementar de proteção (do inglês “*supplementary protection certificate*”);

TGI: Trato gastrointestinal;

UE: União Europeia.

1. Introdução

Segundo o artigo 3º, alínea 1dd, do estatuto do medicamento, Decreto – Lei (DL) 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Lei 51/2014, de 25 de agosto, um medicamento é definido como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”.¹

Os medicamentos, tanto podem ser benéficos para a saúde, quando bem utilizados, como prejudiciais a esta se mal empregues. Como tal, a evolução da prática farmacêutica tem contribuído para o uso racional do medicamento.

A prática farmacêutica iniciou-se com um período de farmácia officinal, em 1900, considerado a época dourada da profissão farmacêutica, no qual, a manipulação era uma das principais atividades e eram produzidos medicamentos com qualidade e “*secundum arte*”.^{2,3} No entanto, foi também neste período que, posteriormente ocorreu o declínio da farmácia, uma vez que os seus laboratórios não dispunham de recursos físicos ou financeiros suficientes.^{2,4} Posto isto, por volta da década de 50 do século XX, houve necessidade de se investir à escala industrial, ficando este conhecido como o período da farmácia industrial.^{2,4} Nele, a principal função das farmácias comunitárias era a dispensa dos medicamentos, sendo o aconselhamento uma realidade muito distante.^{2,4} A produção de medicamentos era residual, visto serem produzidos pela indústria.^{2,4} Mais tarde, por volta dos anos 60, com o intuito de alargar os domínios do farmacêutico e a interação com outros profissionais, desenvolveu-se o conceito de farmácia clínica, sendo o aconselhamento indispensável para uma melhor atuação deste técnico.²⁻⁵ Por fim, por volta dos anos 90 e até aos dias de hoje, surge a era dos cuidados farmacêuticos, em que o centro da atividade farmacêutica não é o medicamento, mas sim o doente que toma a medicação.²⁻⁵

Para que os medicamentos sejam produzidos com maior qualidade, rapidez, em maiores quantidades e ao melhor preço, uma parte substancial é produzida em larga escala, graças à industrialização e aos avanços da tecnologia. No entanto, a indústria não tem capacidade para responder a todas as necessidades dos indivíduos, sobretudo no que

diz respeito a populações específicas, como a pediatria, a geriatria, os indivíduos com comorbidades, as doenças órfãs e em áreas como a dermatologia, por exemplo.⁶ Nestes casos, é necessário recorrer a operações de manipulação.⁶

Os medicamentos manipulados colmatam as lacunas da indústria, permitem a personalização das terapêuticas, promovem a adesão à mesma e possibilitam melhorar a prestação de cuidados em saúde.⁶ Sendo a população pediátrica, uma população muito heterogênea e com requisitos especiais quando comparada com outras, este processo assume ainda maior relevância.⁷⁻⁹

A falta de medicamentos especificamente destinados à pediatria é um problema mundial, afetando tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento.⁸⁻¹¹ Poucos são os que possuem indicações precisas de utilização em crianças, como tal, muitos dos medicamentos usados em pediatria ou não são estudados especificamente em crianças ou não são autorizados para utilização nesta população.^{7-10,12-14} A maior parte está apenas autorizada para uso em adultos, muitas vezes em dosagens diferentes, sofrendo posteriormente operações de manipulação a fim de poderem ser ministrados a crianças.^{7-9,12,13}

Os problemas de eficácia e segurança, a falta de ensaios clínicos específicos para a pediatria, a falta de dados tecnológicos das formulações e da ação dos medicamentos no organismo são os principais problemas decorrentes do uso de manipulados.^{7-9,12,15} Sendo assim urge a necessidade do seguimento de normas de boas práticas específicas.^{7,16} O uso de matérias-primas de qualidade e fórmulas adequadas é imprescindível.^{7,9} Verifica-se ainda a necessidade da realização de estudos de estabilidade, a adoção de sistemas de qualidade e a criação de novas normas de formulação, com o intuito de uniformizar a preparação destas, entre os diferentes operadores.^{7,9} Foram também criados incentivos para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, inicialmente pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) e, posteriormente, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).^{7-10,15,16} No entanto, apesar das novas regulamentações, continua a manifestar-se a falta de formulações apropriadas à pediatria, sendo, com frequência, necessário recorrer à preparação de manipulados.^{7,9,10,15}

Esta monografia é composta por duas partes. A primeira parte é constituída por dois capítulos, nos quais é feita a contextualização geral do tema dos manipulados e são abordadas as normas a seguir durante a sua preparação. A segunda parte é constituída

por nove capítulos, onde é abordado o tema dos manipulados na população pediátrica propriamente dita. Esta parte inicia-se com a contextualização do problema (caraterização da população, importância dos manipulados em pediatria, estado da arte e limitações das abordagens atuais). De seguida, é feita referência aos incentivos para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos e são abordadas as vias de administração, formas farmacêuticas, dispositivos de administração e excipientes mais apropriados às crianças. Por fim, são dados alguns exemplos de fórmulas farmacêuticas disponíveis e aduzido um caso prático.

2. Objetivos

2.1. Gerais

Esta monografia tem como objetivo avaliar as estratégias existentes na formulação de medicamentos destinados à população pediátrica.

2.2. Específicos

- Caracterizar a população pediátrica e avaliar a necessidade do recurso aos manipulados em pediatria;
- Caracterizar o estado da arte relativo à utilização de medicamentos em crianças, identificando problemas e estratégias implementadas;
- Identificar os dispositivos de administração de dose mais utilizados em pediatria e algumas inovações no mercado;
- Dar exemplos de formulações pediátricas utilizadas vulgarmente na manipulação de medicamentos, a nível hospitalar e comunitário, e descrever o papel do farmacêutico na área dos manipulados em pediatria.

3. Metodologia de pesquisa

A metodologia usada na elaboração desta monografia consistiu numa revisão sistemática de várias fontes bibliográficas. Livros, artigos científicos, revistas, páginas de internet de organizações relevantes e motores de pesquisa foram as fontes utilizadas. A pesquisa decorreu ao longo dos meses de fevereiro e março de 2016.

Os livros foram utilizados para uma pesquisa de carácter mais generalista, de forma a explanar-se o tema geral e a definição de conceitos/termos chave. Alguns dos livros consultados foram os seguintes: Formulário Galénico Português, Farmacopeia Portuguesa (versão digital), “*Encyclopedia of pharmaceutical technology*”, “*Handbook of extemporaneous preparation*”, “*Ansel’s pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*” e “*Farmacia pediátrica hospitalaria*”.

A pesquisa foi concebida em bases de dados como o PubMed, B-on, Web of Science, Google académico e Bentham Science Publishers. Houve recurso à língua portuguesa e inglesa, através de associações dos seguintes termos: “formulações pediátricas”/“*paediatric drug formulations*”, “manipulados”/“*pharmaceutical compounding*”, “manipulados em pediatria”/ “*paediatric pharmaceutical compounding*”, “preparações extemporâneas”/ “*extemporaneous preparations*”, “excipientes”/“*excipients*”, entre outros. Como tal, foi possível o acesso a artigos de revisão, para uma pesquisa mais alargada, e originais, permitindo um aprofundar da temática. No motor de busca PubMed, foi ainda viável limitar a pesquisa em termos do tipo, disponibilidade e data de publicação dos artigos, e utilizada a ferramenta “*related searches*”.

Foram consultadas páginas web de organizações relevantes como a Organização Mundial de Saúde (OMS), EMA, FDA, “*Hospital for Sick Children*” e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.).

Na revisão bibliográfica, recorreu-se também a um conjunto de volumes de uma revista de publicações sobre o tema, “*International Journal of Pharmaceutical Compounding*”, disponíveis na biblioteca do Serviço de Informação do Medicamento, dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

O texto foi redigido com base na pesquisa bibliográfica, conhecimentos adquiridos durante a frequência do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve e numa formação, intitulada “5º curso APFH - Medicamentos manipulados para uso em pediatria”, desenvolvida pela Associação Portuguesa de

Farmacêuticos Hospitalares, decorrida nos dias 15 e 16 de maio de 2015, em Coimbra (certificado apresentado em **anexo I**).

A organização das referências bibliográficas foi realizada com recurso ao gestor de referências bibliográficas Mendeley.

PARTE I - Medicamentos manipulados

4. Medicamentos manipulados - contextualização

4.1. Definições

A publicação de 2005, do INFARMED, I.P., intitulada “Medicamentos manipulados”, apresenta definições pertinentes como sendo: medicamento manipulado como “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”; fórmula magistral definida como “*todo o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina*”; e preparado oficial como “*qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço*”.¹⁷

Importa ainda distinguir medicamento manipulado de especialidade farmacêutica. As principais diferenças residem no facto de os de pequena escala (manipulados) estarem associados a uma relação específica entre médico, doente e farmacêutico, ao contrário do que acontece com os medicamentos industrializados (especialidades farmacêuticas); a quantidade de medicamento preparado em antecipação de uma prescrição é menor para os manipulados comparando-se com as especialidades farmacêuticas; e as condições de venda limitadas a prescrições específicas para o caso dos manipulados, em oposição às especialidades farmacêuticas.¹⁸⁻²⁰

4.2. Necessidade de preparação de medicamentos manipulados

Integrada na perspetiva atual dos cuidados farmacêuticos, a utilização de medicamentos manipulados não deve ter apenas em conta as características e necessidades do doente. Estes devem ser dispensados de forma clínica.^{6,20} Ou seja, no ato da dispensa devem ser dadas todas as informações importantes para o uso correto do medicamento, e simultaneamente, realizado o acompanhamento farmacoterapêutico e, ainda se necessário, a notificação de eventuais reações adversas ao medicamento.^{6,20}

Os medicamentos manipulados têm, deste modo, como principal objetivo satisfazer as necessidades do doente e, para além disso, colmatar a falta de medicamentos disponibilizados pela indústria.^{6,20-22} Desta forma verifica-se uma maior disponibilidade de medicamentos aos doentes. De entre as inúmeras razões que justificam a preparação de medicamentos em pequena escala destacam-se as seguintes: personalização da terapêutica; preenchimento de lacunas da indústria farmacêutica; e vantagens económicas.^{6,20-22}

4.2.1. Personalização da terapêutica

A personalização da terapêutica é um aspeto fulcral, já que permite adequar os medicamentos ao perfil fisiopatológico do doente, através de ajustes ao nível dos excipientes, das dosagens, das formas farmacêuticas, entre outros.^{6,20-22}

4.2.1.1. Componentes das formulações

Muitos dos medicamentos existentes no mercado possuem substâncias que nem sempre são toleradas pelos doentes.⁶ O que ocorre, por exemplo, em diabéticos (açúcares), doentes com alergias (parabenos, fragâncias, corantes), intolerantes à lactose e em indivíduos com deficiências enzimáticas, como a fenilcetonúria.^{6,20-22} Ilustrando, a título de exemplo, para o caso de um doente intolerante à lactose, um excipiente utilizado na maior parte dos medicamentos industrializados, é passível de se substituir este hidrato de carbono por outro excipiente tolerado, como o carbonato de cálcio ou a celulose microcristalina, sem que as propriedades do produto sejam tecnicamente comprometidas.^{6,22}

4.2.1.2. Dosagens dos medicamentos

Muitos dos medicamentos disponibilizados pela indústria não apresentam dosagens adequadas ao perfil fisiopatológico de todos os indivíduos, requerendo-se a realização de ajustes concretizados por manipulação.^{6,20-22} Isto assume extrema importância em doentes insuficientes renais ou hepáticos, na terapêutica da dor e em áreas como a pediatria, geriatria, oncologia, dermatologia, entre outras.^{6,20-22}

4.2.1.3. Formas farmacêuticas

Também no que respeita às formas farmacêuticas, nem todos os medicamentos existentes no mercado são adequados.^{6,20-22} Em doentes pediátricos, geriátricos, oncológicos e, de modo geral, em todos os doentes em que a via oral esteja

comprometida, é necessário recorrer-se a outras formas farmacêuticas.^{6,20-22} Assim, os medicamentos são administrados por outras vias, ou pela mesma mas sob formas mais facilmente aceites.^{6,20,21} São exemplos de formas galénicas os supositórios, os cremes e as formas farmacêuticas líquidas orais, sendo estas últimas as mais vulgarmente utilizadas.^{6,20,21}

4.2.1.4. Características organolépticas

Em terapêuticas prolongadas, particularmente, é útil adequar as formulações às preferências dos doentes, modificando-se especialmente o sabor, o aroma ou a cor das formulações.^{6,20,21} Para tal, recorre-se à utilização de corantes e/ou aromatizantes visando tornar as formulações mais agradáveis e promover a adesão à terapêutica.^{20,21} Este aspeto é crucial em pediatria, como será explicitado mais adiante.^{6,20,21}

4.2.1.5. Combinação de princípios ativos

Por vezes, e apenas quando obtidos benefícios farmacoterapêuticos, é praticável combinar substâncias ativas, cuja associação ainda não exista na gama de especialidades farmacêuticas.⁶ Desta forma, é possível aumentar-se a adesão à terapêutica ou obter-se um efeito adicional ou sinérgico.^{21,22} Esta prática é muito comum em áreas como a dermatologia, oncologia e ainda no controlo da dor em doentes crónicos.⁶ Por exemplo, em oncologia, a manipulação permite o ajuste das doses a administrar e a associação de fármacos mais vantajosa para cada doente.^{6,21,22}

4.2.1.6. Nutrição parentérica

A manipulação de medicamentos é também útil no caso da nutrição parentérica, uma vez que permite adequar os nutrientes às necessidades particulares dos doentes.⁶ Esta constitui uma prática comum em pediatria, neonatologia e em adultos em determinadas condições, como é o caso de doentes politraumatizados.⁶

4.2.1.7. Dermatologia

Também em áreas como a dermatologia, os medicamentos manipulados permitem uma terapêutica individualizada.⁶ Não só pela necessidade de se adequarem dosagens como referido no ponto **4.2.1.2.**, mas também por permitirem adequar os excipientes ao tipo de pele do doente e/ou à natureza das dermatites (aguda ou crónica).⁶

4.2.1.8. Pediatria

Dado que a indústria farmacêutica não desenvolve medicamentos com dosagens e formas farmacêuticas adequadas à pediatria, muitas vezes são utilizados medicamentos apenas disponíveis para adultos, os quais necessitam de ser manipulados, para ser possível a sua administração em crianças.^{6,22} Estima-se que mais de 40% das prescrições pediátricas nos Estados Unidos da América (EUA) têm que ser manipuladas.²² Para a criança, a fim de que haja maior adesão à terapêutica, o medicamento deve apresentar textura, cor e sabor agradáveis.^{6,20,21} Consequentemente, os sistemas galénicos acabam por ser maioritariamente soluções líquidas orais.²⁰ No entanto, também podem ser utilizadas outras formulações, como as suspensões e outras mais atrativas para crianças como os rebuçados, gomas, chupa-chupas, gelados de fruta, entre outros.^{21,22} Esta secção vai ser debatida mais detalhadamente à frente.

4.2.2. Preenchimento de lacunas da indústria farmacêutica

4.2.2.1. Falta de medicamentos no mercado

Determinados medicamentos, quando a sua produção não é rentável para a indústria, são descontinuados ou não chegam a ser introduzidos no mercado.^{6,21} Por esta e por outras razões, os medicamentos manipulados tornam-se importantes no preenchimento de lacunas da indústria farmacêutica, funcionando como um complemento da mesma, em áreas como a pediatria, dermatologia, gastroenterologia, otorrinolaringologia, ginecologia, geriatria, oncologia e oftalmologia.⁶ Também no caso dos medicamentos órfãos, cujas substâncias são utilizadas no tratamento de doenças raras (terapêuticas destinadas a um número reduzido de doentes), os medicamentos em pequena escala são uma mais-valia, pois a produção industrial não é vantajosa do ponto de vista económico.^{6,22}

Existem também medicamentos reportados na literatura que ainda não são fabricados, bem como medicamentos que aguardam autorização de introdução no mercado (AIM), mas cujo princípio ativo já é conhecido e comercializado.^{20,22} Nestes casos, recorre-se também aos manipulados para satisfazer a prescrição do médico e as necessidades do doente.^{20,22}

4.2.2.2. Preparações extemporâneas

Algumas formulações possuem princípios ativos pouco estáveis e requerem a preparação, dispensa e utilização num curto período de tempo.^{20,22} Assim a sua preparação a nível industrial é um obstáculo.²⁰ Nestes casos, é fundamental recorrer-se a preparações extemporâneas, ou seja, preparadas no momento da dispensa.²² Estas, geralmente, resultam da adição de um líquido, água na maioria das vezes, a pós liofilizados ou a grânulos, dando origem a soluções ou suspensões, dependendo da solubilidade do liofilizado.^{20,22}

4.2.2.3. Outras situações

Existem outras situações em que não estão disponíveis os medicamentos industrializados e é necessário recorrer aos medicamentos manipulados. São exemplos os medicamentos veterinários, os medicamentos prescritos para serem administrados de forma inovadora e alguns medicamentos utilizados em ensaios clínicos, bem como os respetivos placebos.^{20,22}

4.2.3. Vantagens económicas

Sendo a economia importante para a sustentabilidade dos países, muitas vezes recorre-se aos medicamentos manipulados pelo simples facto de estes proporcionarem vantagens económicas comparativamente aos medicamentos industrializados.⁶ São exemplos a área da dermatologia, sendo muitas vezes necessário o tratamento de zonas corporais extensas com grandes quantidades de produto, ou os hospitais, quando é necessário o fracionamento de alguns medicamentos como os injetáveis industrializados.⁶

5. Preparação de manipulados

5.1. Necessidade de boas práticas na preparação de manipulados

Contrariamente aos industrializados, os medicamentos manipulados não são fabricados e testados de forma tão rigorosa, através do seguimento de boas práticas de fabrico (BPF).²²⁻²⁵ Desta forma, a qualidade, segurança e eficácia não são asseguradas da mesma forma e a probabilidade de ocorrência de erros é maior.^{22,24,25} A alteração da potência do fármaco, a contaminação, a troca de princípios ativos, o excesso de

dosagem, a toxicidade ou a não adesão à terapêutica são alguns dos riscos.²²⁻²⁶ No entanto, os manipulados são uma opção aquando da inexistência do medicamento industrializado ou, quando existente, este não for adequado ao doente.^{24,25}

A necessidade de utilização dos medicamentos manipulados aliada a uma regulamentação pouco rigorosa e uniforme, a nível mundial, conduz a uma insuficiência dos dados de segurança, eficácia, estabilidade e de fórmulas farmacêuticas padrão.^{22,24,25} Concludentemente, ao longo dos anos, tem-se assistido a inúmeras tragédias.²³⁻²⁶ A título exemplificativo, em setembro de 2012, um grupo de doentes no *Tennessee* contraiu meningite fúngica, após ter recebido uma epidural de acetato de metilprednisolona que havia sido manipulada pelo “*New England Compounding Center*” (NECC) de *Massachusetts*.²⁵ Dos 14000 doentes que receberam a injeção, registaram-se mais de 500 casos de meningite, alguns deles fatais.²⁵ Nas amostras biológicas dos doentes e nos frascos de medicamento por abrir identificaram-se várias espécies de fungos.²⁵ Posteriormente, uma inspeção levada a cabo pela FDA, revelou que nenhuma medida corretiva tinha sido instituída pelo NECC, após a deteção do problema.²⁵

De seguida, enunciam-se algumas das razões que conduzem à dificuldade de uma regulamentação tão exigente na produção de manipulados: o facto de os manipulados serem produzidos para uso quase imediato; a impossibilidade de os medicamentos em pequena escala serem submetidos a ensaios longos e rigorosos, como acontece para os de larga escala; a preparação de manipulados ser diretamente feita por um profissional sob supervisão farmacêutica, ao contrário das especialidades farmacêuticas que são fabricados por qualquer membro da equipa de apoio técnico; também o facto da manipulação se basear numa relação médico-doente-farmacêutico; o equipamento utilizado nas operações de manipulação ser cada vez mais sofisticado; e por último, o facto de ser mais pequeno e menos automatizado do que acontece a nível industrial.²²

Apesar do risco acrescido associado ao uso destes medicamentos, a relação benefício-risco continua a ser favorável e, atualmente, os manipulados são ainda assaz utilizados.²² Como tal, e como acontece para os outros medicamentos, para se assegurar maior qualidade, segurança, eficácia e padronização a nível mundial, os manipulados não podem estar isentos de legislação.²² Nesse sentido, em 2008, foram propostos, pela “*Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation*

Scheme” (PIC/S), a nível mundial, os “*PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*”, um guia para as especialidades farmacêuticas e outro para manipulados.²² O guia para a preparação de manipulados (PE 010-3) estabelece um conjunto de boas práticas a adotar na preparação desses medicamentos cuja estrutura é semelhante ao guia das BPF para as especialidades farmacêuticas.²² Mais tarde, em 2011, na Europa, visando assegurar o cumprimento dos guias dos PIC/S e também das medidas enunciadas pela OMS, foi adotada uma resolução sobre qualidade e segurança, aplicada aos medicamentos preparados nas farmácias para doentes com necessidades especiais.²²

5.2. Boas práticas de manipulação em Portugal

Em Portugal, bem como nos outros países da União Europeia (UE), o farmacêutico tem a tarefa de assegurar a disponibilidade dos medicamentos à população. Esta tarefa inclui a preparação não só das especialidades farmacêuticas, mas também dos manipulados. Logo, é fundamental a sua regulamentação e a adoção de boas práticas na sua preparação.

No nosso país, a legislação e regulamentação resulta de diretrizes europeias e encontra-se compilada no documento “Medicamentos manipulados”, publicado pelo INFARMED, I.P. Este documento contém, entre inúmeras, as seguintes normas de manipulação: DL 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados; Portaria 594/2004, de 2 de junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados tanto em farmácia comunitária como em farmácia hospitalar; Portaria 769/2004, de 1 de julho, que indica as componentes do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias; Deliberação 1497/2004, de 7 de dezembro, que define as condições exigidas aos fornecedores de matérias-primas utilizadas na prescrição e na preparação dos manipulados; Deliberação 1498/2004, de 7 de dezembro, atualizada pela Deliberação 1985/2015, de 2 de novembro, que define quais as substâncias proibidas na preparação e prescrição de manipulados e as condições dessa proibição; Deliberação 1500/2004, de 7 de dezembro, que aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados; e Deliberação 1504/2004, de 7 de dezembro, que refere as

farmacopeias e formulários, reconhecidos pelo INFARMED, I.P., passíveis de serem utilizados na preparação de manipulados.¹⁷

De seguida, indicam-se quais as normas mais importantes que devem ser seguidas na preparação e prescrição de medicamentos em pequena escala.

5.2.1. Papel do farmacêutico

O DL 95/2004 estabelece que o farmacêutico tem a responsabilidade de garantir a qualidade e a segurança das preparações farmacêuticas manipuladas, não só, no que diz respeito à dose de substância ativa, como também, da possibilidade de interações que comprometam a ação ou a segurança do medicamento.²⁷ Assim, de acordo com a Portaria 594/2004, a preparação de manipulados apenas pode ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo, tendo este a responsabilidade sobre todas as operações.²⁸ No entanto, a supervisão das operações de manipulação pode ser realizada pelo farmacêutico substituto, desde que delegado pelo farmacêutico diretor técnico.²⁸ Para além disso, as operações de preparação e controlo dos manipulados só podem ser conduzidas por profissionais dotados de experiência e formação adequadas.²⁸

5.2.2. Descondicionamento de especialidades farmacêuticas

O DL 95/2004 estabelece as condições para o descondicionamento de especialidades farmacêuticas para inclusão em manipulados.²⁷ Esta operação apenas pode ser realizada quando no mercado não existir o medicamento industrializado com dosagem ou forma farmacêutica igual à pretendida e desde que em concordância com o seguinte: manipulados objetos de aplicação cutânea; manipulados utilizados em pediatria; ou manipulados usados em doentes cuja administração ou farmacocinética esteja alterada.²⁷

5.2.3. Preparação antecipada

O DL 95/2004 refere que desde que preparados em multidoses e distribuídos em embalagens unitárias, os medicamentos manipulados que constem de lista aprovada pelo INFARMED, I.P., podem ser preparados antecipadamente a uma prescrição médica.²⁷

5.2.4. Matérias-primas

De acordo com o DL 95/2004, as substâncias usadas na preparação de manipulados têm obrigatoriamente de constar nas farmacopeias ou formulários aprovados pelo INFARMED, I.P., descritos mais adiante no capítulo 5.2.5., desde que os medicamentos incluídos não tenham sido alvo de suspensão ou revogação da AIM.²⁷

Para além disso, segundo a Deliberação 1985/2015, na prescrição e preparação de manipulados não podem ser utilizados: extratos de órgãos de animais; substâncias ativas em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano, se o medicamento manipulado for de ação sistémica; substâncias descritas no **quadro 5.1.**, isoladas ou em associação; e qualquer substância contida em medicamentos com AIM suspensa ou revogada.²⁹

Quadro 5.1. Lista de substâncias, utilizadas isoladas ou em associação, que não podem ser utilizadas na prescrição e preparação de manipulados. Reproduzido de (29).

Nome da substância
Anfepramona
Benzefetamina
Sec-butabarbital
Clobenzorex
Etilanfetamina
Fenbutrazato
Fencanfamina
Fenfluramina e dexfenfluramina
Fenproporex
Flunitrazepam
Fluoxetina
Lefetamina
Levotiroxina e seus similares terapêuticos ^a
Mefenorex
Norpseudoefedrina

^a No que respeita à substância levotiroxina e similares, excepcionalmente, é permitida a sua prescrição e utilização, desde que esta decorra em ambiente hospitalar e não exista uma dosagem apropriada aprovada para uso pediátrico.²⁹

Para além do enunciado anteriormente, as matérias-primas têm de ser provenientes de fornecedores autorizados pelo INFARMED, I.P.²⁸ Caso contrário, é necessária análise por laboratório adequado, capaz de emitir um boletim de análise dos respetivos materiais.²⁸ O boletim tem de comprovar que as matérias-primas satisfazem

as exigências descritas nas monografias.²⁸ Para além das responsabilidades do farmacêutico, enunciadas no ponto **5.2.1.**, este é também obrigado a certificar-se da qualidade das matérias-primas.²⁸ Como tal, no ato da receção, este deverá agir consoante enunciado na Portaria 594/2004.²⁸

5.2.5. Normas de boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados

De forma a obter-se um produto de qualidade e seguro para o doente, é indispensável que o farmacêutico assegure o cumprimento de boas práticas antes, durante e no final do processo de manipulação. Estas normas encontram-se descritas na Portaria 594/2004.²⁸ Pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem são as oito vertentes abrangidas pelas mesmas.²⁸ Sucintamente, em relação ao equipamento, a portaria exige a necessidade de existência de equipamento mínimo obrigatório (estabelecido pela Deliberação 1500/2004 e descrito no **anexo II**).³⁰ Relativamente à documentação, indica quais os documentos, devidamente aprovados legalmente ou reconhecidos pelo INFARMED, I.P., para a preparação de manipulados (Farmacopeia Portuguesa, Farmacopeia Europeia, formulários oficiais dos estados membros da UE, Farmacopeia Americana, Formulário Galénico Português e formulários da Associação Nacional das Farmácias).³¹ Estes documentos devem ser guardados por um período mínimo de três anos e são exemplos os registos do controlo e calibrações dos aparelhos de medida, fichas de preparação de medicamentos manipulados (**anexo III**), boletins de análise das matérias-primas e respetivas fichas de segurança.²⁸ Acerca dos materiais de embalagem, é importante que o acondicionamento primário não comprometa a qualidade, seja compatível com o manipulado em questão e respeite os requisitos de conservação do medicamento, principalmente no que diz respeito à proteção da luz e à estanquicidade.²⁸ Quanto ao controlo de qualidade, é requerido, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos (ex. odor, coloração, homogeneidade, etc.) e ainda a realização de alguns dos ensaios descritos no **quadro 5.2**.²⁸

Quadro 5.2. Ensaio realizados para garantir a qualidade final do medicamento manipulado. Reproduzido de (28).

Forma farmacêutica	Ensaio
Sólida	- Uniformidade de massa.
Semi-sólida	- pH.
Soluções não estéreis	- Transparência; - pH.
Soluções injetáveis	- Partículas em suspensão; - pH; - Fecho das ampolas; - Doseamento; - Esterilidade.

Por fim, na rotulagem, é importante que o rótulo forneça toda a informação necessária ao doente, para que o medicamento seja utilizado de forma segura e eficaz.²⁸ Os elementos a incluir são os seguintes: nome do doente, se o medicamento for uma forma magistral; fórmula farmacêutica prescrita; lote atribuído; prazo de utilização; condições de conservação; via de administração; posologia; identificação da farmácia ou serviço farmacêutico e do diretor-técnico; e se necessário instruções para um uso correto do medicamento, como por exemplo, “agitar antes de usar” no caso de suspensões; “contém parabenos/sacarose/lactose”, no caso de a formulação conter excipientes potencialmente prejudiciais ao doente; e “Uso externo” em fundo vermelho, caso seja um medicamento que se destine ao uso externo.²⁸ Na **figura 5.1.**, exemplifica-se o rótulo de um medicamento manipulado, preparado na Farmácia Luciano e Matos, em Coimbra.

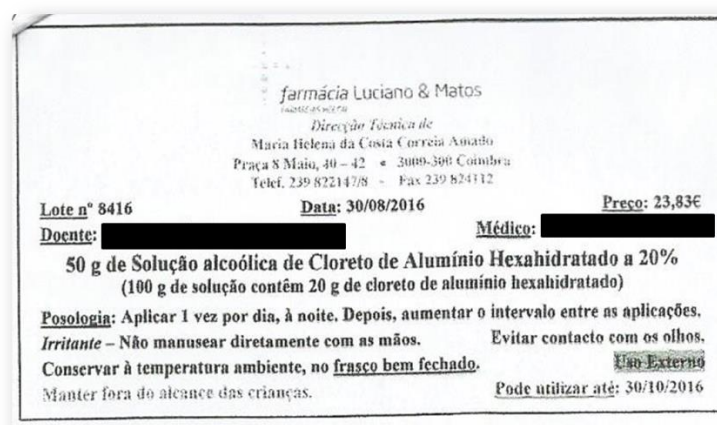


Figura 5.1. Rótulo de um manipulado preparado na Farmácia Luciano e Matos, em Coimbra.

5.3. Estabilidade dos manipulados

Uma outra responsabilidade do farmacêutico é garantir a estabilidade dos manipulados.^{18,32} Estes são considerados preparações destinadas a um curto período de armazenamento ou utilizadas imediatamente após a manipulação.¹⁹ Em vez de um prazo de validade é atribuído um prazo de utilização, uma vez que estes não são sujeitos a estudos de estabilidade.^{18,19,33} A atribuição do prazo de utilização advém de dados de estabilidade publicados na bibliografia de formulações semelhantes.^{18,19,33} O prazo de utilização é característico de todos os manipulados e definido como a data, determinada a partir do dia da preparação, após a qual o manipulado não deve ser utilizado.^{19,32}

A existência de inúmeras e distintas fórmulas de manipulados dificulta a realização de estudos de estabilidade e a atribuição generalizada de prazos de utilização, para estes medicamentos.^{18,19,33} Assim, na ausência de dados de estabilidade associados ao fármaco e à preparação, e desde que sob condições de acondicionamento e armazenamento adequadas, aplicam-se as normas descritas no **quadro 5.3.**, para a determinação do prazo de utilização dos manipulados.^{18,19,32,33}

Quadro 5.3. Regras gerais na atribuição do prazo de utilização de manipulados.
Adaptado de (18, 19, 32, 33).

Tipo de preparação	Prazo de utilização	
Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas.	Substância ativa obtida de produto industrializado.	25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade do medicamento industrializado com um máximo de 6 meses.
	Substância ativa obtida de produto não industrializado.	Máximo 6 meses.
Preparações líquidas que contém água quando o medicamento se destina a ser aplicado por via oral (preparadas com substâncias ativas no estado sólido).	14 dias no frigorífico.	
Preparações líquidas que contém água quando o medicamento se destina a ser aplicado por via tópica. Restantes preparações.	Duração do tratamento, num máximo de 30 dias, para tratamentos superiores a 30 dias.	

PARTE II – Manipulados em pediatria

6. Manipulados na população pediátrica - contextualização

6.1. Caracterização da população pediátrica

Segundo a Convenção sobre os Direitos da Criança adotada pela Assembleia Geral nas Nações Unidas, a 20 de Novembro de 1989, e ratificada por Portugal, a 21 de Setembro de 1990, a criança é definida como “*todo o ser humano menor de 18 anos, salvo se, nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo*”.³⁴

As populações são caracterizadas pela sua heterogeneidade e a população pediátrica não é exceção.³⁵⁻³⁷ O desenvolvimento de características, fisiológicas e psicológicas únicas e mutáveis ao longo do tempo, torna-a uma população vulnerável.³⁶ Incluindo indivíduos até aos 18 anos, subdivide-se em vários grupos, desde os recém-nascidos aos adolescentes.³⁵⁻³⁸ A subdivisão não é uniforme em todos os países do mundo, mas é motivada, essencialmente, por mudanças fisiológicas (ex. alterações no metabolismo, eliminação renal, maturação de órgãos, alterações na composição corporal, etc.) que ocorrem durante o desenvolvimento do ser humano e, por sua vez, afetam a farmacocinética/farmacodinâmica/farmacogenómica dos indivíduos, as suas necessidades farmacoterapêuticas e a resposta aos fármacos.³⁵⁻³⁸ As alterações mais significativas ocorrem na composição das proteínas do soro e na percentagem de água corporal.^{37,38} No **quadro 6.1.**, representa-se a divisão da população pediátrica segundo o Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA.³⁵⁻³⁸

Quadro 6.1. Divisão da população pediátrica segundo a EMA. Adaptado de (35-38).

Categoria		Intervalo de idade
Recém-nascido	Pré-termo (prematuros)	<37 Semanas de gestação.
	Termo	0 - 27 Dias.
Lactentes e crianças pequenas (bebés)		28 Dias - 23 Meses.
Criança		2 - 11 Anos.
Adolescente		12-18 Anos (Portugal).

As crianças com idade compreendida entre os 2-11 anos podem ainda ser agrupadas, em termos da capacidade destas em aceitar/utilizar as diferentes formas farmacêuticas, em crianças em idade pré-escolar (2-5 anos) e crianças em idade escolar (6-11 anos).^{9,38} Para além disso, esta população difere significativamente da população adulta: diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica, vias de administração, toxicidade medicamentosa e preferências em termos de sabor são alguns dos aspetos reportados.^{9,38,39} Estas diferenças são mais acentuadas nos primeiros dois anos de vida, período no qual o desenvolvimento é mais acelerado.^{9,39} Em suma, são estas diferenças que sustentam a impossibilidade de existência de uma formulação adequada para todos os grupos etários e a necessidade de formulações adaptadas à pediatria e às várias faixas pediátricas.^{9,39}

6.2. Importância dos medicamentos manipulados em pediatria

O artigo 24 da Convenção sobre os Direitos da Criança estabelece que “os Estados Partes reconhecem à criança o direito a gozar do melhor estado de saúde possível e a beneficiar de serviços médicos e de reeducação. Os Estados Partes velam pela garantia de que nenhuma criança seja privada do direito de acesso a tais serviços de saúde.”³⁴

O acesso “a tais serviços de saúde” inclui o acesso a medicamentos pediátricos efetivos, seguros e de qualidade. No entanto, as formulações existentes no mercado, especificamente destinadas a esta faixa etária, são escassas.^{7,8,40} Por sua vez, a maior parte dos medicamentos utilizadas em crianças, são adaptados de formulações existentes no mercado para adultos.^{7,8,40} Na maior parte das vezes disponíveis em formas farmacêuticas sólidas dificilmente adaptáveis às crianças e apenas uma pequena fração disponível na forma farmacêutica adequada, formulações líquidas, no entanto sem que se apresente nas dosagens adequadas e/ou com excipientes não referidos e/ou inapropriados para pediatria.^{7,8,40} São exemplos as formulações com parabenos, corantes ou fragâncias que podem provocar reações de sensibilização na criança e as formulações que contêm açúcares ou lactose, prejudiciais para crianças diabéticas ou intolerantes à lactose, respetivamente.^{7,40}

O aparente desinteresse da indústria farmacêutica pela comercialização de formulações específicas para as crianças deve-se, em grande parte, a fatores de ordem económica, mas também a questões técnicas, temporais, éticas e filosóficas.⁴¹

A população pediátrica, uma população relativamente saudável, constitui uma fração reduzida da população mundial.^{7,10,42,43} Deste modo, o mercado para o desenvolvimento de formulações específicas para esta faixa etária é muito reduzido e o retorno financeiro para a indústria farmacêutica, mínimo.^{7,10,42,43} Aliado a isto, salienta-se o facto de a população se subdividir em vários subgrupos, cada um deles com necessidades terapêuticas específicas, em termos de dosagens, vias de administração, formas farmacêuticas, excipientes, que variam consoante a idade, desenvolvimento, estado de saúde e até mesmo a zona geográfica.^{7,10,42-44} Como tal é necessário um medicamento disponível em diferentes formulações farmacêuticas, que permita a administração da dose correta, de forma fácil e “amigável” para a criança e, desta forma, um doseamento exato e seguro.^{7,43,44} Consequentemente, não é exequível o desenvolvimento de uma formulação transversal a toda a faixa etária, exigindo ensaios clínicos mais complexos e caros para satisfazer as necessidades de todos os grupos pediátricos.^{7,43}

Quanto às questões éticas e filosóficas, destaca-se a impossibilidade da obtenção do consentimento informado e as dificuldades na avaliação da relação risco/benefício que antecedem qualquer ensaio.^{7,8,44,45} Para além disso, os pais/cuidadores responsáveis pela autorização de participação do menor no ensaio constituem igualmente um obstáculo no recrutamento de participantes, uma vez que a participação no ensaio não está isenta de riscos e o desejo dos mesmos é a obtenção do melhor tratamento possível, para os seus filhos.^{7,45}

A inexistência de estudos pediátricos padronizados quanto às dosagens, preferências em termos de sabor, excipientes a incorporar, entre outros, e a necessidade de formulações específicas para cada subgrupo pediátrico obriga à realização de estudos complementares, originando atrasos onerosos no desenvolvimento destes fármacos.^{7,42,46}

Por último, há ainda que mencionar as dificuldades técnicas tais como a falta de equipamento, técnicas médicas apropriadas e de farmacologistas pediátricos, que por vezes limitam o desenho do ensaio clínico e o desenvolvimento de formulações líquidas, apropriadas para as crianças, com prazos de validade suficientemente

alargados, que permitam a sua produção industrial, distribuição, comercialização e utilização.^{7,8,40,46}

Com o intuito de preencher as lacunas terapêuticas, personalizar as formulações disponíveis, resolver os problemas relacionados com o receio provocado por algumas terapêuticas, contornar deficiências nutricionais e melhorar os caracteres organoléuticos das formulações, é importante o recurso aos manipulados, sobretudo na população pediátrica.^{7-9,36,47} Desta forma é possível melhorar o acesso desta população aos medicamentos, promover a adesão à terapêutica e obter-se formulações apropriadas para cada tipo de subpopulação e até mesmo para um doente individual, tornando a terapêutica menos stressante para a criança e para o seu cuidador.^{7-9,36,47}

7. Estado da arte da manipulação em pediatria

O medicamento ideal para a criança, segundo a OMS, é um medicamento apropriado à idade, condição física e peso corporal e que se encontre disponível numa forma farmacêutica sólida oral e flexível, de forma a ser tomado inteiro, dissolvido numa variedade de líquidos ou misturado com os alimentos, para facilitar a sua toma.⁴⁸

No entanto, e devido às razões enunciadas no **capítulo 6.2.**, a maior parte dos medicamentos pediátricos não se encontra disponível em formulações autorizadas e/ou apropriadas à idade.⁸⁻¹⁰ Como tal, a utilização de medicamentos nesta faixa etária é, muitas vezes, do tipo “*off-label*” ou “*unlicensed*”.^{8-10,16,49,50} O uso “*off-label*” define-se como a utilização de um medicamento aprovado em circunstâncias não descritas no resumo das características do medicamento (RCM), em termos da idade do doente, indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica ou via de administração.^{16,49} A manipulação de medicamentos aprovados para adultos e a sua utilização em crianças, bem como a utilização de medicamentos aprovados para crianças mais velhas em crianças mais jovens, são alguns exemplos.¹⁶ A utilização “*unlicensed*” define-se como a aplicação de um medicamento que carece de qualquer AIM no país.^{16,49} Um exemplo é a utilização de um medicamento, nas indicações aprovadas, que possui uma AIM com regras de licença semelhantes ao país no qual vai ser utilizado.¹⁶

Estima-se que são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas para uso em pediatria, a 2/3 desta população.⁸ Na Europa, esta prática está amplamente disseminada, estimando-se uma percentagem de 50% a 90% de medicamentos que não foram testados nem autorizados para uso nesta faixa etária,

sendo que as taxas mais elevadas estão associadas a crianças de menor idade (prematuros e recém-nascidos) ou em crianças gravemente doentes.^{8,10,40,48} Uma relação semelhante acontece para os EUA, em que mais de 3/4 dos medicamentos aprovados pela FDA não se encontram aprovados para administração em pediatria.^{8,40,51}

Exemplos de fármacos utilizados nestes termos são o captopril, fenobarbital, espironolactona, hidroclorotiazida e hidrocortisona, entre outros.^{8,47,52} São fármacos utilizados sobretudo para o tratamento de doenças cardiovasculares, neurológicas, onco-hematológicas, asma ou neutralização da acidez gástrica.^{8,44,47,52} Exemplificando-se, em Portugal, o captopril apenas está disponível nas dosagens de 25 mg, 50 mg e 100 mg e a dose requerida para um recém-nascido varia entre 0,1-0,2 mg/kg.⁸ Para um peso corporal de 3 kg, a dose a administrar deve estar compreendida entre 0,3-0,6 mg.⁸

No caso da inexistência de uma formulação adequada para uso em pediatria no mercado, é possível a indicação de diferentes padrões de utilização, como descrito na **figura 7.1.**^{8,53}

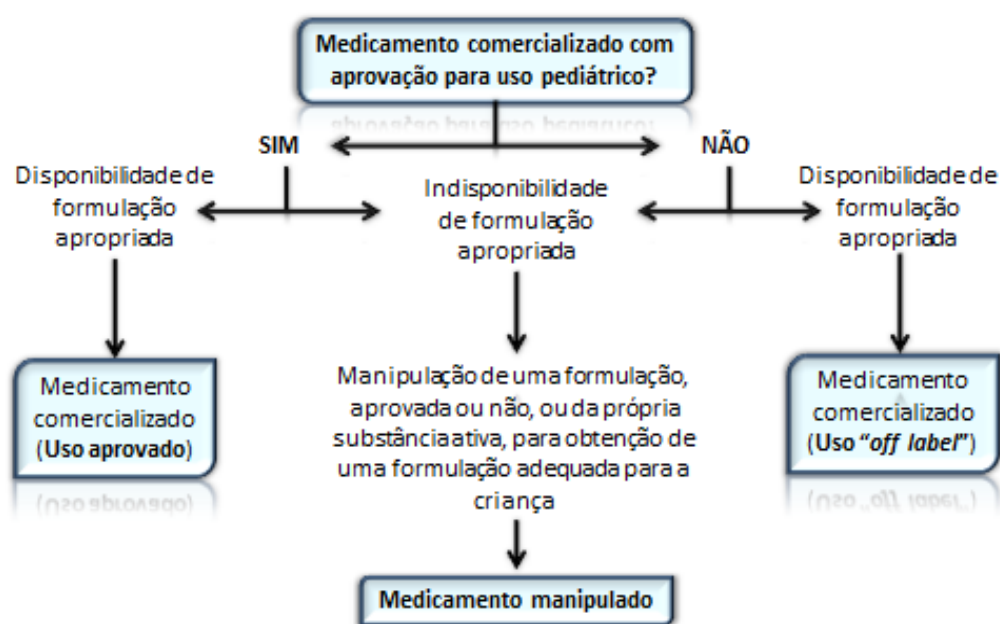


Figura 7.1. Padrões de utilização de medicamentos em pediatria, consoante a existência/inexistência de formulação adequada. Adaptado de (8, 53).

Este problema pode ser minimizado por várias abordagens. A estratégia mais indicada e que apresenta menos riscos para o doente é a substituição da terapêutica, ou seja, a substituição por um fármaco da mesma classe ou semelhante, devidamente autorizado.²⁴ No entanto, esta opção em pediatria é limitada pelas escassas opções de substituição.²⁴ Outra abordagem passa pela omissão ou atraso do tratamento

potencialmente eficaz.⁴⁷ Em alternativa, é possível a utilização de formulações destinadas para adultos sem qualquer tipo de alteração ou com arredondamento da dose calculada para a criança, para uma dosagem mais conveniente e, desde que o índice terapêutico o permita (apenas vantajoso para fármacos com elevados índices terapêuticos), adaptando as formas farmacêuticas comercializadas às necessidades do doente.^{47,54} Para além disso, é viável a utilização do tipo “*off-label*”, ou seja, usados para uma idade, indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica e via de administração diferente (ex. administrar uma solução injetável por via oral ou o uso de formulações líquidas orais na forma de enema, para administração retal), de forma a providenciar o medicamento apropriado à criança.^{7,40,53-56} Também são possíveis a importação de formulações apropriadas à idade e o recurso aos manipulados.^{7,40,47,53,55-58} Estes últimos podem resultar da manipulação de outras formulações, aprovadas ou não, como exemplificado no **quadro 7.1.**, ou diretamente de princípios ativos e excipientes a granel adequados, na inexistência de uma formulação comercializada.^{7,47,53,55-57}

Quadro 7.1. Processos de manipulação de formas farmacêuticas para obtenção da dose correta para pediatria. Adaptado de (7, 38).

Forma farmacêutica	Tipos de manipulação para obtenção da dose adequada
Comprimido	Dividir, partir, cortar e administrar o segmento obtido.
	Pulverizar e misturar uma porção com líquidos (água, leite, sumo) ou alimentos.
	Pulverizar e encapsular em doses menores.
	Dispersar num volume de líquido determinado e administrar em proporção.
Cápsulas ou Saquetas (pó)	Abrir e misturar uma porção com líquidos ou alimentos.
	Abrir e encapsular em doses menores.
	Abrir e dividir uma parte do conteúdo visualmente para administração.
	Dispersar num volume de líquido determinado e administrar em proporção.
Formulações líquidas	Diluir para administração de volumes (doses) menores.
	Utilizar injetáveis para administração oral.
Injeção intravenosa	Diluir a solução previamente preparada ou o liofilizado reconstituído para permitir a administração de uma dose menor.
Penso transdérmico	Cortar uma porção e aplicar.
	Descolar uma porção do penso e aplicar.
Supositório/enema	Cortar/dividir e administrar uma porção.
	Diluir e administrar uma porção.

8. Limitações das abordagens atuais

As operações de manipulação, desde que realizadas corretamente, proporcionam eficácia terapêutica.^{45,59} No entanto, esta prática também é propícia à ocorrência de erros, sobretudo de dosagem, que podem levar à redução da eficácia (subdosagem) e/ou efeitos adversos (sobredosagem).^{12,42,45,59,60} Para além disto, similarmente podem ocorrer erros de biodisponibilidade (ex. libertação do princípio ativo muito rápida ou incompleta), ausência de reprodutibilidade e de padronização entre as formulações, em termos de métodos de preparação, excipientes ou da concentração do fármaco, problemas de esterilidade e estabilidade, para além do custo acrescido.^{12,42,45,47,59,61}

Um outro problema surge no âmbito de muitas operações serem realizadas no ambiente familiar da criança, pelos pais/ cuidadores.^{9,36} Esta abordagem contribui para o aumento da probabilidade de administração de uma dose incompleta e/ou erros de preparação, aumento da exposição do operador e do ambiente da criança aos efeitos

adversos do fármaco, sobretudo no caso de substâncias ativas carcinogénicas ou mutagénicas, e ao aumento do risco de contaminação microbiológica.^{9,36} Com o intuito de minimizar estes problemas, é importante que estas operações sejam desempenhadas por profissionais devidamente qualificados, os farmacêuticos.⁹

Nas operações de manipulação, são necessários cuidados na escolha dos excipientes incorporados e nas características organolépticas das formulações resultantes, como vamos perceber adiante.⁷

Por fim, destaco o problema decorrente da extrapolação de doses do adulto para a criança, realizada com recurso a equações matemáticas.^{8,61} Estas baseiam-se apenas na dose usada no adulto e na idade, peso ou superfície corporal da criança, consoante a equação escolhida.^{8,48} No entanto, nenhuma das equações é transversal a todos os grupos etários, para além de não considerarem a totalidade dos parâmetros envolvidos no desenvolvimento contínuo da criança descritos no **capítulo 6.1**.⁸ Como mencionado, estas alterações justificam as diferenças existentes no comportamento dos fármacos e a especificidade dos mesmos nas crianças em comparação com os adultos, pelo que estas não podem ser vistas como um adulto em miniatura.^{7,8,48,61} Durante o desenvolvimento é possível que as dosagens se alterem até 100 vezes, pelo que a extrapolação é um método que apenas deve ser utilizado como último recurso.^{7-9,48,62}

Os erros decorrem essencialmente da falta de estudos que documentem a estabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e tolerabilidade destas formulações.^{9,47} Como tal, muitas vezes as formulações são realizadas com base na experiência e não em estudos clínicos, não sendo assegurada a sua qualidade, eficácia e segurança.^{9,47} Assim, só devem ser utilizados na ausência de formulações comercializadas específicas para as crianças.^{9,47}

De seguida, abordarei as limitações de algumas operações de manipulação em particular.

8.1. Papéis medicamentosos

Relativamente à abordagem mais antiga, a elaboração de papéis medicamentosos para crianças requer a realização de inúmeras pesagens de quantidades adequadas de matérias-primas ou de pós resultantes da abertura de cápsulas ou da pulverização de comprimidos.⁸ Para aumentar o rigor nas pesagens, é importante que estas sejam realizadas de forma individual para cada papel.⁸ Desta forma, traduz-se numa operação

trabalhosa, que não está isenta de erros de pesagem, e na qual não é assegurado rigor posológico devido à possibilidade de perdas durante a administração.⁸

8.2. Segmentar comprimidos e administração de uma porção

Cortar comprimidos geralmente origina fragmentos com a mesma estabilidade que o segmento original.^{7,38,56} No entanto, é difícil a realização de um corte preciso e rigoroso, para além de que nem sempre se tem a garantia da distribuição uniforme do princípio ativo ao longo do comprimido.^{7,38,53,54,56} Os erros são tão mais numerosos, quanto mais baixa a dose, o tamanho do comprimido e a ausência de ranhura própria para o partir.^{7,38} No caso de fármacos com margem terapêutica estreita, o problema agrava-se.^{7,38} Os erros podem ser minimizados com o recurso a dispositivos de corte específicos, ao invés do corte manual ou com recurso a tesouras.^{7,38,53,54} Outro problema desta técnica reside na impossibilidade da sua utilização no caso de comprimidos com revestimento entérico ou de libertação prolongada.^{7,38}

8.3. Pulverização de comprimidos ou abertura de cápsulas e administração de uma porção

Estas operações são mais complexas do que a anterior, não só devido à necessidade de redistribuição do pó obtido em cápsulas ou papéis, mas também devido à realização da pulverização/mistura por diluição geométrica, com o objetivo de se alcançar maior quantidade de pó, uma vez que a dosagem de fármaco requerida é muito baixa.³⁸ É importante que o excipiente da diluição (lactose na maior parte das vezes) seja compatível com o fármaco e apropriado ao perfil fisiopatológico do doente, eventuais alergias ou intolerâncias.^{7,38} No caso da pulverização de comprimidos, esta operação também não é recomendada em comprimidos de libertação prolongada ou com revestimento entérico, uma vez que o revestimento tem a função de proteger o fármaco da degradação química pelo suco gástrico.^{7,8,38}

A vibração e o manuseamento prolongados originam problemas ao nível da estabilidade do princípio ativo, devido ao aumento da superfície de exposição e à possibilidade de segregação deste do diluente.^{8,38} Importam ainda referir os problemas existentes durante a divisão do pó obtido, muitas vezes realizada por inspeção visual ou por massa, originando erros de dosagem dado que o fármaco não se encontra uniformemente distribuído.^{38,53}

8.4. Dispersão de comprimidos/cápsulas e administração de uma proporção

A dispersão pode ser realizada em alimentos ou em líquidos (ex. água, leite, sumo) de sabor agradável para a criança.^{7,38} Em ambos os casos, deve ser assegurada a ingestão total da dose, a compatibilidade e a aceitação do sabor do fármaco misturado com o alimento/líquido, de forma a cumprir-se o regime posológico e para que a criança não ganhe aversão ao alimento/líquido escolhido.^{7,63}

No caso da dispersão em líquidos, existe ainda a possibilidade da ocorrência de perdas devido a reações de hidrólise que podem ocorrer em meio aquoso e erros de dosagem durante a medição volumétrica da dose.^{7,38} Estes últimos são maiores quando a forma farmacêutica obtida é uma suspensão, já que a eventual sedimentação da dispersão leva à falta de homogeneidade do líquido.^{7,38} No entanto, a utilização de agentes suspensores ou o recurso a veículos de viscosidade elevada, contribuem para a minimização deste problema.^{7,38,53}

8.5. Cortar/destapar pensos transdérmicos

A taxa de libertação do fármaco através da pele é proporcional à área superficial do penso, em contacto com a mesma.⁷ Uma vez que o estrato córneo da criança, e em especial dos neonatos, é mais fino que o dos adultos, a cinética de absorção é maior na criança do que no adulto.^{7,38}

Para além disso, ao considerar-se a matriz do penso hermeticamente fechada, o corte aumenta a exposição das bordas à atmosfera e conseqüentemente à erosão mecânica e a processos de degradação oxidativa.^{7,38} Acresce ainda o problema da impossibilidade de se cortarem pensos em gel e a dificuldade em realizar um corte exato.^{7,38}

8.6. Corte de supositórios

A distribuição uniforme do conteúdo do supositório nem sempre é uma realidade, pelo que o seu corte poderá originar erros de dosagem.⁷ Os erros podem ser minimizados se este for realizado ao longo de um eixo de simetria vertical.^{7,38} No entanto, a forma obtida não é a mais adequada para administração retal.^{7,38}

8.7. Administração de soluções injetáveis por via oral

Apesar de ser considerado um procedimento caro, é aquele que origina menos erros de dosagem, já que são soluções aquosas não viscosas que permitem a obtenção de uma dose menor, após diluição com um veículo adequado.^{7,38} No entanto, a estabilidade da solução diluída nem sempre é igual à da concentrada.³⁸ Não obstante, os principais riscos desta abordagem são o pH, osmolaridade, sabor desagradável, conteúdo em excipientes e o teor de princípio ativo desajustados à via oral.^{7,38}

9. Incentivos para o desenvolvimento de medicamentos apropriados para pediatria

A falta de medicamentos industrializados específicos para a pediatria, as suas limitações e os problemas relacionados com a adaptação de medicamentos a faixas etárias para os quais não foram estudados, entre outros aspetos, conduziram à criação de incentivos na área do desenvolvimento de formulações específicas para crianças.

Uma das medidas mais importantes ocorreu nos EUA, em 1997, através do “*FDA Modernization Act*”.^{46,63} Esta disposição foi reautorizada, em 2002, pelo “*Best Pharmaceuticals for Children Act*” e assinada novamente em 2007.⁴⁶ Os principais objetivos desta regulamentação eram aumentar o número de formulações pediátricas específicas e melhorar o acesso das crianças a medicamentos apropriados à idade.^{46,63} Para tal, foram propostos incentivos como a extensão de 6 meses de exclusividade no mercado e a isenção de taxas necessárias à aprovação de medicamentos pediátricos, outrora aprovados para utilização em adultos.^{46,63}

Na Europa, a regulamentação com maior impacto surgiu na EMA, através da publicação do Regulamento Pediátrico (Regulamento 1901/2006), que entrou em vigor a 26 de janeiro de 2007.^{7,8,10,64-67} Este adotou as medidas introduzidas com sucesso nos EUA e adicionou novas, para a melhoria de resultados.⁶² O objetivo primordial deste regulamento consiste na melhoria da saúde das crianças, facultando o desenvolvimento e a disponibilidade de medicamentos, para todos os grupos etários pediátricos.^{7,8,10,64-67} Além disso visou ainda assegurar que todos os fármacos utilizados em crianças se encontram autorizados para cada uso, com a forma e formulações apropriadas.^{7,8,10,64-67} Fica ainda garantida uma investigação ética e de alta qualidade capaz de melhorar a informação disponível sobre o uso destes em crianças.^{7,8,10,64-67} No entanto indica que

não devem submeter-se as crianças a ensaios clínicos desnecessários e atrasar a AIM dos medicamentos desenvolvidos para adultos.^{8,10,62,64,67}

Com o intuito de se cumprirem os objetivos enunciados no parágrafo anterior, as quatro medidas chave introduzidas pela EMA foram as seguintes: a criação de um comité especializado, o Comité Pediátrico (PDCO); a solicitação de um plano de investigação pediátrica (PIP) para todos os novos fármacos; a garantia de um certificado suplementar de proteção (SPC); e a garantia de uma autorização de introdução no mercado para uso pediátrico (PUMA), para fármacos protegidos por patente expirada.^{7,8,10,53,68}

Resumidamente, o PDCO é responsável pela avaliação dos dados gerados em concordância com o PIP e assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos pediátricos.^{7,10,53,68} No PIP consta a informação detalhada sobre os desenvolvimentos planeados e as investigações clínicas do fármaco, em todos os grupos da população pediátrica.^{7,10,68} A submissão ao PDCO é obrigatória para todas as indústrias farmacêuticas que pretendam obter AIM na Europa, à exceção de fármacos destinados a tratar problemas que afetam apenas a população adulta, medicamentos que possam ser inefetivos ou não seguros ou que não ofereçam benefício terapêutico e/ou não preencham uma necessidade terapêutica pediátrica.^{7,68} O SPC consiste numa extensão de exclusividade no mercado para o desenvolvimento de fármacos com PIP aprovado (6 meses de exclusividade de proteção de patente para todas as apresentações do medicamento em causa, incluindo as destinadas a adultos, sempre que o pedido de AIM inclua os resultados dos estudos realizados em conformidade com o PIP aprovado e, no caso dos medicamentos órfãos, 2 anos extra de exclusividade no mercado em adição aos 10 anos recebidos ao abrigo da regulamentação dos medicamentos órfãos).^{7,8,10,53,68} Por fim, a PUMA pretende estimular o desenvolvimento de fármacos não protegidos por patente ou com exclusividade suplementar (ex. genéricos).^{7,10,53,68} Nestes casos, obtém-se uma nova AIM com o intuito de se atrair novas indicações pediátricas nos medicamentos não patenteados, e, neste caso, a recompensa são 10 anos de proteção de dados.^{7,10,53,68}

Outras medidas desenvolvidas pela EMA consistem: na criação de um inventário europeu das necessidades das crianças; num sistema gratuito de aconselhamento científico para as indústrias; no aumento da monitorização da segurança dos medicamentos pediátricos (farmacovigilância); na criação de uma rede pediátrica

européia, de investigadores e centros de ensaio, necessários à investigação e desenvolvimento, de forma a coordenar a investigação pediátrica e a evitar a duplicação de ensaios nas crianças, e em contacto com outras redes fora da UE; na identificação dos medicamentos autorizados para uso pediátrico através de um símbolo; em fundos de investimento para incentivar o desenvolvimento de novos fármacos pediátricos; e no desenvolvimento de estudos de estabilidade, pelo próprio laboratório, das formas magistrais elaboradas a partir da sua especialidade farmacêutica, e inclusão dos respetivos estudos no RCM.^{7,8,10,52,53,67,68}

A nível mundial, em dezembro de 2007, a OMS publicou a resolução WHA60.20 e desenvolveu uma campanha denominada “*make medicines child size*”, de forma a aumentar a consciencialização e acelerar a ação para a necessidade de melhorar a disponibilidade e o acesso a medicamentos específicos para crianças, promover a investigação e o desenvolvimento de medicamentos pediátricos e aumentar o conhecimento acerca da qualidade, eficácia e segurança destas formulações.^{7,45,52,60} Para além disso, publicou a primeira lista de fármacos essenciais para pediatria, com o objetivo de elaborar um guia para o desenvolvimento de listas nacionais de medicamentos essenciais às crianças de cada país, de acordo com as suas necessidades em saúde.^{48,52,60} A lista é revista e renovada a cada dois anos.^{48,52,60}

Os incentivos têm produzido um impacto positivo ao longo dos anos.^{10,45,62,69} Por exemplo, na Europa, de janeiro de 2007 até ao final de 2012, segundo a EMA, assistiu-se à conclusão de 5,5% dos PIPs submetidos e, conseqüentemente, à aprovação de novos medicamentos com indicações específicas para pediatria.^{10,59,62,69} No entanto, não se espera que os incentivos disponibilizados à indústria farmacêutica venham a preencher todas as necessidades farmacoterapêuticas pediátricas, pelo que os manipulados continuam a ter um papel preponderante nos dias de hoje.^{10,45}

10. Vias de administração e formas farmacêuticas em pediatria

A população pediátrica requer formulações personalizadas, de forma a promover-se a adesão à terapêutica, sobretudo em tratamentos crónicos, e a conseguirem-se tratamentos seguros e eficazes.^{38,52} Para tal, as formulações devem apresentar-se na dosagem correta, administradas pela via de administração e com a forma farmacêutica adequada, capaz de cobrir a maioria dos grupos etários pediátricos,

com o dispositivo ou técnica de administração apropriados, de fácil utilização e com a menor frequência de dose possível.^{36,38,52,70-72} Além disso devem causar impacto mínimo no estilo de vida e no ambiente, ter biodisponibilidade suficiente, possuir os componentes corretos, utilizar o mínimo de excipientes e garantir a ausência de toxicidade, devem ser estáveis, de aparência e sabor aceitáveis, de fácil produção, transporte e armazenamento, ter bom preço e viabilidade comercial.^{36,38,52,70-72}

A utilização de medicamentos na criança reflete toda a gama de formas farmacêuticas e vias de administração usadas no adulto (ex. oral, parentérica, dérmica, pulmonar, nasal, retal, ocular, etc.).^{7,57,73} No entanto, a via oral é a via de administração de eleição e a mais apropriada.^{7,38,57,63,73,74} Apenas se utilizam as outras vias (ex. retal, injetável, etc.), quando esta se encontra comprometida (ex. em caso de problemas de absorção gastrointestinal) ou na impossibilidade de a utilizar (ex. em caso de vômitos).^{63,73} Dada a relevância da via oral, os próximos capítulos serão apresentados tendo esta como foco central.

Por ser considerada a via de administração mais fisiológica, segura, fácil e cómoda para os doentes, permitir a administração de uma ampla gama de formas farmacêuticas (soluções, xaropes, suspensões, emulsões, pós, grânulos, comprimidos, cápsulas, etc.), para as diferentes idades e graus de habilidade, e não requerer pessoal especializado para a sua administração, a via oral é a mais utilizada.^{7,38} No entanto, apresenta as desvantagens de possuir um início de ação demorado, pelo que não é útil em situações de urgência/emergência, ser de administração difícil em doentes não cooperantes (ex. bebés, crianças pequenas ou inconscientes), apresentar uma absorção incompleta dos fármacos no trato gastrointestinal (TGI) e não poder ser assegurada em doentes com problemas no TGI.⁷ Além disso, incorre na possibilidade de provocar problemas gastrointestinais (acidez, perda de apetite, etc.), ocorrer inativação dos fármacos pelas enzimas do TGI ou pelo pH gástrico ou instabilidade dos fármacos no TGI, potenciar interações fármaco-alimento, observar-se o efeito de primeira passagem hepático, e são também limitações o tempo de trânsito gastrointestinal e o pH variável ao longo do TGI e entre indivíduos.^{7,36}

Quanto às formas farmacêuticas orais utilizadas em pediatria, existe pouca informação acerca da sua aceitação pelos diferentes grupos etários e consoante as necessidades terapêuticas da criança.^{7,38} No entanto, dois dos grandes fatores que influenciam esta escolha são a idade e o estado clínico da criança.^{7,38,52} De forma a guiar

esta seleção, a EMA desenhou uma matriz combinando os diferentes grupos etários, vias de administração e formas farmacêuticas (**anexo IV**).^{7,38,52}

De entre as formas farmacêuticas de administração oral, as líquidas (soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires, etc.) são as mais aconselhadas para a administração pediátrica, sobretudo em crianças com menos de 5-8 anos de idade, que apresentam dificuldades na deglutição das formas orais sólidas.^{7,8,38,42,47,61,73,75} A grande vantagem das formas farmacêuticas líquidas orais, é a sua flexibilidade.^{7,8,42,56,61,76} Isto é, uma única preparação pode ser usada em crianças das mais variadas idades, ajustada de forma rápida e simples durante o tratamento, em função da evolução da patologia ou do desenvolvimento da criança, modificando-se apenas o volume de dose.^{8,56,61} Além do mais, a sua preparação não requer muito tempo e são fáceis de administrar.^{7,8,56,61,76} No entanto, apresentam alguns problemas.^{42,61} A sua preparação é complexa, são propícios os problemas de estabilidade físicos, químicos e microbiológicos, pelo que nem todos os princípios ativos podem ser formulados desta forma e/ou com a dosagem pretendida, necessitando de condições controladas de armazenamento e excipientes, como os conservantes, para a minimização deste problema.^{7,9,42,56,61,71,77} Acresce que requerem técnicas para mascarar o sabor desagradável, contendo muitas vezes excipientes suscetíveis de provocar reações adversas graves.^{9,42,56,61,71,77} Podem ocorrer também problemas de uniformidade de dosagem; dificuldades no desenvolvimento de formulações de libertação prolongada sem recorrer a técnicas sofisticadas; custos de transporte e armazenamento elevados, dado o volume das embalagens; necessidade de dispositivos de administração de dose; e biodisponibilidade desconhecida na maioria dos casos.^{7,9,38,42,61,71,76}

Outro aspeto importante nestas formulações é a idade da criança.^{7,38,61} Este fator é relevante aquando da adequação do volume às dosagens em causa e à aceitação do medicamento.^{7,38,61} Como tal, a medição dos volumes é um passo crítico.^{7,38,61} Volumes de dose elevados são propícios a uma ingestão incompleta do líquido e volumes demasiadamente pequenos apresentam um obstáculo à medição de volume e podem ser insuficientes para a completa dissolução do fármaco.^{7,38} Volumes alvo típicos são os inferiores a 5 mL para crianças com menos de 5 anos e inferiores ou iguais a 10 mL para crianças com idade igual ou superior a 5 anos.^{7,38,61}

Para além das soluções orais existem outras formas farmacêuticas líquidas orais muito utilizadas, as suspensões.^{7,32,38} Estas usam-se quando é difícil modular a

solubilidade do fármaco.³² Assim, minimiza-se a quantidade de fármaco em solução e, conseqüentemente melhora-se a palatibilidade da formulação, a libertação do fármaco e aumenta-se a quantidade de fármaco contido numa quantidade de veículo mais reduzida.³⁸ Um requisito essencial é a necessidade de agitação antes de qualquer utilização, de maneira a ressuspender o fármaco e evitar erros de dosagem.^{38,66} Por este motivo, existe preferência pelas soluções.^{7,38}

Quanto às formas sólidas orais, existe uma multiplicidade de opções (ex. pós, cápsulas, comprimidos de vários tipos, normais, libertação modificada, orodispersíveis, efervescentes, mastigáveis, etc.).^{7,38,42,61,71} Uns são desenhados para serem engolidos de imediato e outros após dissolução, ou dispersos em água ou outro líquido.^{7,42,71} As vantagens em relação às formulações líquidas são a estabilidade melhorada; boa uniformidade de dosagem e opções para diferentes dosagens; fácil transporte e embalamento; e facilidade em mascarar eventuais sabores desagradáveis dos princípios ativos.^{7,9,38,61,66} O grande problema é o facto de se apresentarem sob a forma de doses fixas, pelo que não permitem flexibilidade no doseamento.^{7,9,42,76} Acresce que a sua preparação é mais demorada e a maior parte das crianças é incapaz de as engolir, podendo mesmo ocorrer o risco de morte por asfixia.^{7,9,38,42,61,66,71,76} A facilidade de administração destas formas farmacêuticas depende da idade da criança, experiências passadas, forma ou tamanho da forma farmacêutica, desenvolvimento físico e psicológico do doente, habilidade em coordenar e capacidade de compreensão, estado de saúde e diferenças inter-individuais.^{7,66}

Em Portugal, as formas farmacêuticas de administração oral mais utilizadas em pediatria, são as soluções e as suspensões. No entanto, em países como os EUA, é possível encontrar-se formas alternativas como os chupa-chupas, sorvetes de sabor, pastilhas elásticas, rebuçados, géis de goma, pastas orais, pudins, gelatinas, chocolates, hóstias, entre outras formulações atrativas para crianças.^{57,78}

Para além das formas de administração orais comuns, que existem a nível industrial e/ou que surgem após as operações de manipulação, começam a surgir novas formas farmacêuticas sólidas orais industrializadas, que libertam o fármaco de uma forma “amigável” para a criança.^{45,79} Estas abordagens apresentam como objetivo produzir formas farmacêuticas estáveis, com maior uniformidade de dosagem e facilidade de administração pediátrica, sem riscos de asfixia.^{45,61,79} São exemplos as formas de desintegração oral (ex. comprimidos e filmes orodispersíveis, formulações

mastigáveis) ou as formas farmacêuticas multiparticuladas (ex. mini-comprimidos, grânulos, pellets).^{45,61,79}

11. Dispositivos auxiliares de administração em pediatria

A toma correta da dose e a adesão à terapêutica requerem a administração precisa das formulações.^{66,80} Para tal, é imprescindível recorrer a dispositivos de administração aceites pelas crianças e de fácil utilização por estas e/ou pelos seus cuidadores.^{66,80} Fatores como a idade, o tipo de formulação, a via e frequência de administração e a duração da terapêutica, avaliam a necessidade da utilização de dispositivos de administração.^{66,80}

Geralmente, a administração de formas farmacêuticas sólidas orais não requer o auxílio de dispositivos de administração, uma vez que a uniformidade de dose é assegurada por ensaios de uniformidade do teor e/ou massa do medicamento.⁸⁰ No entanto, no caso das formas farmacêuticas líquidas orais, estes dispositivos são imprescindíveis.⁸⁰ Para a administração precisa da dose, é necessário que estes possuam uma escala clara e rigorosa e é importante ter-se em conta as características do líquido em relação às do dispositivo.⁸⁰

Vulgarmente, na administração de líquidos a crianças, a medição de volumes de dose é realizada com auxílio de colheres de medição, copos de medição graduados, conta-gotas ou seringas.^{7,36,38,80}

Atualmente têm surgido algumas inovações no mercado nesta área, de modo a facilitar a administração de líquidos orais.^{36,42,45,79,80} Exemplos destes dispositivos são o biberão modificado (Medibottle[®]), que consiste num biberão tradicional acoplado a um dispensador/seringa no seu interior.^{42,45,79,80} A garrafa é preenchida com leite, ou outra bebida, e a seringa com a dose de medicamento necessária é inserida no frasco.^{42,45,80} Enquanto o bebé bebe, o êmbolo da seringa é rapidamente acionado, fazendo libertar o medicamento aos poucos em conjunto com a bebida.^{42,45,80} Outra alternativa é a chupeta modificada, em que a dose necessária do medicamento é colocada num reservatório, ligado ao bocal da chupeta, através do qual a criança recebe o medicamento por sucção da tetina ou pela compressão do reservatório pelos pais/cuidador.^{36,79,80} Outro dispositivo consiste num escudo do mamilo, o qual comporta a formulação líquida, que vai sendo administrada durante a amamentação.⁷⁹ Tal como as abordagens anteriores, é

mais apropriado para bebês e crianças pequenas, e impossibilita assegurar a ingestão completa da dose, permitindo apenas a administração de volumes pequenos.^{79,80} Um outro sistema consiste numa colher de plástico contendo uma dose de medicamento seco colado na base.^{42,80} Esta, quando imersa em água, faz com que o medicamento inche e se forme uma pasta pronta a usar, que depois é doseada ao doente.^{42,80} Existe uma abordagem semelhante a esta, mas em que o fármaco é coberto por uma microfolha perfurada, de modo a melhorar-se a estabilidade do produto.^{42,80} O funcionamento desta é semelhante ao anterior, mas a cobertura de alumínio é retirada após a formação da pasta e antes da administração.^{42,80} Estas duas últimas abordagens oferecem uma única unidade de dosagem e evitam o derramamento.⁸⁰ Por fim, uma outra opção consiste nos dispositivos baseados na sucção, que consistem na colocação de uma dose única de “*pellets*” no interior de uma palha, que é introduzida na bebida.^{36,42,79,80} Todas as bebidas são adequadas, à exceção de líquidos dotados de fibras naturais, capazes de bloquear o filtro interno da palha (controlador).^{36,80} Ao beber, forma-se uma suspensão “*in situ*” e, através da palha, os “*pellets*” alcançam a boca, juntamente com o líquido.^{42,80} Este dispositivo contribui para a promoção da adesão à terapêutica e apenas requer a compatibilidade entre o fármaco e a bebida.^{36,80} Um refinamento desta abordagem é a utilização de uma seringa oral com uma válvula, no lugar da palha, o que permite fixar a dose prescrita, assegurar a medição exata e assegurar ainda que o líquido possa ser succionado pela criança ou colocado no interior da sua boca pelos pais/cuidadores, apenas pressionando o êmbolo.⁸⁰ Na seguinte **figura 11.1**, ilustram-se alguns dos dispositivos de administração inovadores.

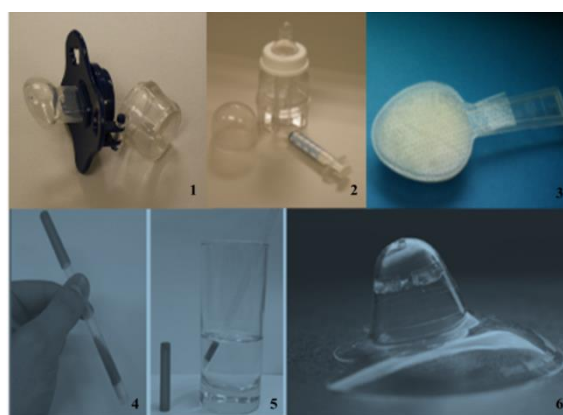


Figura 11.1. Dispositivos inovadores para administração de doses. **1)** Chupeta modificada. **2)** Biberão modificado. **3)** Colher de formação de pasta pronta a usar, revestida por película perfurada. **4), 5)** Dispositivo baseado na técnica de sucção (palha). **6)** Reservatório escuro de mamilo. Adaptado de (79, 80).

12. Excipientes de formulações líquidas orais pediátricas

Para além do princípio ativo, regra geral, as formulações contêm uma variedade de outros compostos, denominados excipientes.^{45,47,63,72,81} Estes são considerados farmacologicamente inativos, essenciais às formulações, e definidos como *“qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junte às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação ou estabilidade, modificar as suas propriedades organoléticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.”*¹ A sua utilização confere forma, volume e consistência às formulações, facilita a administração dos fármacos e a chegada do princípio ativo ao alvo terapêutico, melhora a biodisponibilidade e a solubilidade dos fármacos, garante a estabilidade e a esterilidade e melhora as características organoléticas (cor, aroma, sabor, textura) das preparações.^{63,81} As suas principais funções são atuar como conservantes, estabilizantes, aromatizantes, corantes, edulcorantes, viscosificantes, solventes, agentes suspensores, entre outras.^{45,63,72,81}

Em geral, dada a sua ausência de atividade farmacológica, os excipientes são considerados seguros para uso humano.^{7,36,38,45,63,81,82} No entanto, a sua inclusão nas preparações farmacêuticas não está isenta de riscos, pelo que a seleção dos excipientes, sobretudo nas preparações pediátricas, é um processo complexo e um passo crítico aquando da realização de um manipulado.^{7,36,38,45,63,81,82} Em pediatria, a probabilidade e gravidade das reações adversas é maior, uma vez que a fisiologia dos neonatos e das crianças é muito diferente da do adulto e diferente entre os vários grupos etários.^{7,38,45,63,82} Como tal, dada a imaturidade dos seus sistemas biológicos, estas podem não ser capazes de metabolizar ou eliminar os excipientes tão eficazmente como os adultos, sobretudo nos primeiros meses de vida.^{7,36,38,63,81,82} Por outro lado, a sua exclusão pode levar a erros de dosagem ou à degradação química da formulação.^{38,63,81}

No **quadro 12.1.**, descrevem-se os principais efeitos adversos, funções e recomendações de alguns excipientes utilizados nas formulações pediátricas. No mesmo quadro, é possível observar a existência de restrições nos níveis de alguns excipientes a incorporar, ou mesmo a sua restrição total em determinadas faixas etárias.^{7,9,36,38,52,61,81,83}

Quadro 12.1. Excipientes passíveis de desencadear reações adversas em pediatria, respetivas funções, efeitos adversos e recomendações gerais. Adaptado de: (7, 9, 36, 38, 52, 61, 81, 83).

Excipiente	Efeitos adversos	Recomendações
Álcool benzílico, ácido benzóico e benzoatos (conservantes)	Depressão respiratória, neurotoxicidade, acidose metabólica, reações de hipersensibilidade (edema, erupções cutâneas, dermatite de contacto), irritação da pele e mucosas e icterícia em recém-nascidos.	- Contraindicado em neonatos; - Evitar em crianças com menos de 3 anos.
Etanol (solvente, conservante)	Depressão respiratória, neurotoxicidade, toxicidade cardiovascular, intoxicação aguda por overdose ambiental, ou toxicidade crónica devido a tratamentos prolongados.	- Deve ser evitado em formulações pediátricas; - A FDA recomenda percentagens (v/v): ≤ 0,5% em crianças < 6 anos; ≤ 5% em crianças 6-12 anos; ≤ 10% em crianças > 12 anos.
Polietilenoglicol (solvente)	Neurotoxicidade, acidose metabólica, efeito laxante.	- Não recomendado em crianças com menos de 4 anos.
Polissorbato 20 e 80 (conservantes)	Falência renal e hepática.	- Contraindicado em crianças a fazer diálise.
Propilenoglicol (solvente)	Convulsões, neurotoxicidade, hiperosmolaridade.	- Não recomendado em crianças com menos de 4 anos.
Lactose (diluente)	Em intolerantes à lactose: distensão e dor abdominal, flatulência, diarreia, desidratação e acidez metabólica. Em doentes com galactosemia: falha hepática, cataratas e atraso mental.	- Vigiar em crianças com intolerância à lactose; - Contraindicado em crianças com galactosemia.
Sorbitol (edulcorante e diluente)	Diarreia osmótica.	- Contraindicado em crianças com intolerância hereditária à frutose.
Aspartame (edulcorante artificial)	Danos cerebrais e reações de hipersensibilidade (irritação dos olhos, pele e mucosas) em doentes com fenilcetonúria.	- Cuidado em crianças com fenilcetonúria.
Sulfitos (antioxidantes)	Reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas e broncoespasmos.	- Evitar em formulações pediátricas; - Evitar em crianças asmáticas.

Tartrazina, quinoleína e xantina (corantes)	Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas (broncoconstrição, urticária).	- Evitar em formulações pediátricas; - Evitar em crianças asmáticas.
Sacarose (edulcorante natural)	Diminuição do pH da placa dentária, dissolução do esmalte e promoção de cáries dentárias.	- Contraindicado em crianças com intolerância hereditária à frutose e hipoglicemia; - Evitar em crianças diabéticas e com intolerância à frutose; - Não deve ser utilizado nas formulações destinadas a tratamento prolongado (sem açúcar).
Frutose (edulcorante natural)	Aumento dos níveis de glicose no sangue.	- Contraindicado em crianças com diabetes, com intolerância hereditária à frutose e com hipoglicémia.
Glicose (edulcorante natural/conservante)	Aumento dos níveis de glicose no sangue.	- Precaução em doentes diabéticos.
Parabenos (conservantes)	Reações de hipersensibilidade (alergias e dermatite de contacto).	- O seu uso deve ser evitado em crianças pequenas.

Ao contrário dos princípios ativos, os excipientes não se encontram tão bem regulados na maior parte dos países.⁹ Urge assim a criação de uma lista dos excipientes considerados seguros para uso nas formulações pediátricas.^{9,42,45} Recentemente, em 2012, a UE em conjunto com os EUA, desenvolveu um conjunto de iniciativas que resultaram na criação de um banco de dados de segurança e toxicidade dos excipientes pediátricos.^{9,42,45} Esta base de dados vem assim facilitar a escolha dos excipientes a incorporar nas formulações pediátricas.^{9,42,45}

Apesar das considerações básicas na inclusão de um excipiente nas formulações pediátricas serem semelhante às dos adultos, as crianças requerem uma escolha mais rigorosa e considerações especiais de segurança.^{7,66,84} Como tal, a escolha é estimulada por requisitos funcionais e sempre justificada com base na relação benefício-risco e guiada por um conjunto de aspetos.^{66,84} Nomeadamente, a função desempenhada pelo excipiente e quais as alternativas; o perfil de segurança no grupo de idade alvo, com base na exposição única diária (e não na concentração ou força da preparação); a idade da criança e as suas características; a duração prevista para o tratamento, curta (dose única/dias) ou longa (semanas, meses, crónica); a gravidade do problema de saúde e respetivas alternativas terapêuticas; a aceitabilidade (gosto, facilidade de administração,

etc.) e alergias do doente; e as interações do fármaco com os excipientes e entre estes e o material de embalagem.^{66,84} Como referido anteriormente, deve utilizar-se o mínimo de excipientes necessários, estes devem ser bem conhecidos, amplamente estudados e descritos na literatura, devem aparecer discriminados no rótulo do manipulado e dados todos os esclarecimentos acerca de eventuais efeitos adversos.^{7,66,83,84}

12.1. Tipos de excipientes utilizados nas formulações líquidas orais pediátricas

O excipiente mais utilizado na manipulação de fórmulas orais líquidas é a água.^{43,61} Esta é utilizada como veículo de soluções e suspensões, dada a sua compatibilidade fisiológica, ausência de toxicidade, elevada constante dielétrica (essencial à dissolução de fármacos ionizáveis) e qualidade descrita na farmacopeia.^{61,85} É considerada o veículo ideal para fármacos de solubilidade elevada e de sabor agradável.⁶¹ No entanto, é um veículo facilmente invadido por microrganismos, propício a instabilidade química, não permite a solubilização de todos os fármacos e não permite mascarar o sabor desagradável eventualmente associado aos fármacos.⁶¹ De forma a melhorar estes e outros aspetos, na preparação de soluções e suspensões líquidas orais, podem ser adicionados excipientes adequados, ou utilizados veículos aquosos previamente preparados (maioritariamente industrializados).^{33,61}

Quanto aos veículos aquosos, podem ser utilizadas soluções de sacarose em concentrações próximas da saturação (xaropes).³³ Estes caracterizam-se pela fácil obtenção, elevado poder edulcorante que melhora a palatibilidade, viscosidade apropriada e pela capacidade de fazerem aumentar a estabilidade microbiológica das formulações.^{33,47} No entanto, o seu uso é limitado em crianças com diabetes e em tratamentos crónicos, devido à possibilidade de desenvolvimento de cáries dentárias.³³ Nestes casos, recomenda-se a utilização de formulações isentas de açúcar.³³ Para além destes, existem os veículos edulcorados e/ou aromatizados inscritos nas farmacopeias ou formulários, (ex. veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar, veículo para a preparação de soluções orais isento de açúcar e veículo para a preparação de soluções e suspensões orais).³³ No entanto, estes, por vezes, são difíceis de preparar.^{33,61} Como tal, começam a utilizar-se cada vez mais veículos disponibilizados pela indústria prontos a usar (“*Ora Plus*”, “*Suspen-Plus*”, “*Ora Sweet*” e o “*Syrspend*”

comercializado pela Fagron).^{47,61,86,87} Estes são bases de excipientes pouco propícias à degradação química e às quais podem ser adicionadas as substâncias ativas.^{47,61,86,87}

A outra estratégia resulta da inclusão de excipientes durante o processo de manipulação.^{73,77} Os excipientes mais utilizados, nas preparações líquidas orais, são os solventes/co-solventes, conservantes, edulcorantes, aromatizantes e corantes de forma a melhorar a solubilidade dos fármacos insolúveis em veículos aquosos, melhorar a estabilidade, e as características organoléticas das formulações.^{73,77}

12.1.1. Edulcorantes, corantes e aromatizantes

Um aspeto importante nos manipulados, para além da qualidade, segurança e eficácia do medicamento, é a sua aceitabilidade, sobretudo em pediatria.^{7,61,88} Isto deve-se ao facto desta população dificilmente repetir a administração de um medicamento desagradável, doloroso ou stressante, o que se agrava em terapêuticas prolongadas.⁷

A palatibilidade é um dos aspetos mais relevantes na aceitabilidade de um medicamento para administração oral.^{42,66,84,89,90} Esta pode fazer a diferença, entre o sucesso e a falha terapêutica, nos grupos pediátricos e corresponde à minimização ou mesmo à eliminação das características organoléticas desagradáveis (essencialmente aroma e sabor).^{7,42,66,84,89-91} As características dos componentes da formulação, substância ativa e excipientes, ditam a sua palatibilidade.^{42,66,84,90}

Na manipulação de formulações orais líquidas pediátricas, o sabor, o aroma e a cor, são as características organoléticas que mais afetam a adesão à terapêutica, assim são as que requerem maior atenção por parte do farmacêutico.^{9,42,84,92-94}

Atendendo que a maior parte dos fármacos incluídos nas preparações farmacêuticas possui características sensoriais aversivas (sabor amargo, aroma desagradável, irritação da boca, etc.), o desenvolvimento de formulações de sabor agradável constitui um desafio.^{42,77,84,91,93}

Outros aspetos que constituem um obstáculo ao desenvolvimento de formulações agradáveis são as alterações nas preferências de sabor, que ocorrem durante o crescimento da criança e as diferenças individuais no palato, desenvolvidas ao longo da vida e afetadas por fatores genéticos e experiências de alimentação primárias.^{61,77} Por este motivo, existem diferenças nas preferências de sabor, entre os diferentes grupos etários pediátricos e entre crianças e adultos.^{9,38,43,61,77} Quanto mais pequena é a criança, maior a sensibilidade e menor a tolerância para o sabor amargo das

formulações, uma vez que os recém-nascidos possuem mais papilas gustativas que os adultos, embora a capacidade para distinguir sabores em misturas não se encontre em pleno desenvolvimento.^{9,38,43,77} Como tal, sabores incomuns e misturas de sabor complexas devem ser evitados nas formulações pediátricas.^{38,43} As crianças privilegiam formulações de sabor doce em oposição a sabores amargos ou salgados.^{9,38,61,77}

Posto isto, na manipulação de formulações orais líquidas para crianças, é importante atender-se ao tipo de característica organolética a mascarar (ácida, alcalina, amarga, salgada, etc.), tipo de doença, idade da criança e preferências regionais.^{43,61} No que respeita às preferências regionais, sabor a “*chiclete*” ou uva é bem aceite nos EUA, enquanto que sabor a citrinos ou a frutos vermelhos é melhor aceite na Europa.^{38,43,61} Em relação às características do fármaco a mascarar, é possível mascarar fármacos ácidos ou azedos com sabor a citrinos (limão, lima, laranja, toranja), cereja, framboesa ou acácia, fármacos salgados com sabor a nozes, manteigas, caramelo ou especiarias e os de sabor amargo com canela, alcaçuz (anis), café, chocolate, menta, cereja, pêsego, framboesa ou citrinos.^{32,61,84}

De forma a melhorar a palatibilidade das formulações líquidas orais, podem ser utilizadas várias estratégias. A abordagem mais utilizada é a inclusão de excipientes.^{32,38,77} Esta implica a adição de edulcorantes, de modo a proporcionar um sabor mais adocicado à formulação, aromatizantes para mascarar sabores desagradáveis da substância ativa e/ou corantes para tornar as formulações mais atrativas.^{32,38,77} Outras estratégias envolvem o adormecimento prévio das papilas gustativas das crianças, com gelados ou cubos de gelo, a administração do medicamento com comidas ou bebidas agradáveis para a criança, incentivar a criança a comer/beber algo agradável de forma a remover o sabor desagradável da formulação e, no caso de medicamentos líquidos, é possível colocá-los para o lado da boca de forma a evitar as papilas gustativas, entre outras.^{66,76} No entanto, as formulações não devem ser exageradamente atrativas para a criança, para não existir o risco de sobredosagem e toxicidade acidental.^{38,77}

Relativamente à adição de edulcorantes, as formulações pediátricas possuem uma concentração total destes agentes compreendida entre 30-80%.^{77,81} Existem vários tipos de edulcorantes que podem ser adicionados às formulações, de forma isolada ou em combinação: os calóricos como a sacarose, glucose e frutose e os não calóricos como o esteviosídeo, polióis (sorbitol, xilitol, maltitol) e os artificiais (aspartame, sacarina, ciclamato, acessulfame).^{38,77,81,88} Os calóricos têm a vantagem de possuírem

maior palatibilidade face aos artificiais, já que estes últimos deixam um sabor residual amargo na língua.⁸¹ Os calóricos, especialmente a sacarose, não devem ser utilizados em diabéticos nem em tratamentos prolongados, dado o seu potencial cariogénico.^{81,88} Os artificiais são mais fáceis de caracterizar e apresentam maior estabilidade e poder edulcorante.⁸¹ A escolha de determinado edulcorante vai depender das propriedades do fármaco, da utilização de aromatizantes e das características do doente.⁶⁶ Regra geral, a maior parte dos doentes tolera bem estes açúcares, sem qualquer reação adversa.⁷⁷ No entanto, isto não se verifica em todas as situações (**quadro 12.1.**), pelo que, tal como para os outros excipientes, devem ser tomadas todas as precauções, incluindo as condições que levam à restrição de um açúcar ou adoçante (ex. diabetes, insuficiência renal) e evitar-se altas doses em tratamentos prolongados.^{38,66,77} Nestes casos deve optar-se por formulações livres de açúcar.^{38,77}

A adição de aromatizantes é igualmente importante.⁸¹ Estes permitem mascarar os sabores e os aromas desagradáveis de certos fármacos.⁸¹ A escolha é influenciada pelas preferências individuais da criança em termos de sabor, suas características e características do fármaco.^{38,84} As diferenças acentuadas nas preferências em termos de sabor implicam a utilização de um variado número de aromatizantes e impossibilitam a existência de padrões universais.^{38,77,84} Geralmente é utilizada uma combinação de aromatizantes.^{77,84} A composição dos aromatizantes é muitas vezes complexa e nem sempre totalmente conhecida.⁸⁴ Este pode ser um fator de risco na compatibilidade com outros componentes da formulação e no desenvolvimento de reações alérgicas em pediatria.^{38,81,84} Os aromatizantes podem ser naturais (óleos essenciais, extratos, sumos de fruta) ou sintéticos (baunilha, mentol, benzaldeído).^{77,84} A sua utilização em pediatria não está isenta de risco, pelo que antes da sua incorporação nas formulações, devem ser tomadas todas as precauções em relação à segurança, risco potencial de toxicidade, alergias e possível sensibilização da criança.^{77,84}

Os corantes são utilizados para melhorar a aparência das formulações e aumentar a associação entre o sabor e a cor (ex. o sabor a morango associado à cor vermelha), contribuindo para uma melhor palatibilidade das formulações.^{61,77} Soluções incolores são pouco atrativas para crianças.^{38,61} Em oposição, formulações com cores vivas e brilhantes (amarelo, laranja, vermelho) são mais atrativas e propícias a adesão à terapêutica.^{38,61} No entanto, em pediatria a inclusão de corantes é conhecida pelo aparecimento de reações de hipersensibilidade (ex. corantes azo).^{38,61,77} Assim, a sua

utilização deve ser desencorajada em formulações pediátricas, sobretudo as direcionadas a recém-nascidos e crianças pequenas, devendo ser usada apenas em situações em que seja imprescindível (ex. mascarar a cor pouco apelativa de determinada substância ativa).^{38,61,77}

Em certos países, existe ainda uma outra alternativa na adequação da formulação aos gostos individuais da criança.^{52,84,91} Esta abordagem consiste na utilização de um “kit” denominado “*Children’s Tylenol® with Flavour Creator*”, no qual um líquido com aroma a cereja é fornecido juntamente com saquetas de diferentes agentes aromatizantes (chiclete, chocolate, morango e maçã) que podem ser adicionadas ao líquido antes da administração.^{52,84,91} Existe um outro conceito semelhante, muito utilizado nos EUA e Austrália, o sistema “*FLAVORx™*”, que consiste num conjunto de corantes e aromatizantes sem açúcar, gratuitos.^{52,84,91} Estes podem ser adicionados aos medicamentos orais, pelo farmacêutico, doente ou cuidador, para melhorar a palatabilidade das formulações.^{52,84,91} No entanto, em ambas as abordagens, a compatibilidade entre os sabores e o medicamento é desconhecida, pelo que não é assegurada a sua segurança, eficácia e estabilidade.^{52,84,91}

12.1.2. Solventes e co-solventes

Solventes e co-solventes são adicionados às formulações de forma a aumentar a dissolução dos fármacos pouco solúveis ou insolúveis em veículos aquosos.^{61,77,81} São exemplos o etanol, o glicerol, o propilenoglicol, o polietilenoglicol e o sorbitol.^{61,77,81} No entanto, a sua inclusão em preparações pediátricas, como mencionado no **quadro 12.1.**, não é isenta de riscos, pelo que devem ser tomadas todas as precauções antes da sua utilização em crianças.^{61,77,81} Existem ainda outras estratégias para melhorar a solubilidade dos fármacos em água, como por exemplo a alteração do tamanho da partícula, controlo do pH do meio, formação de complexos hidrossolúveis ou a utilização de tensoativos.⁶¹

12.1.3. Conservantes

A grande limitação das formulações líquidas orais são a degradação química e a contaminação microbiológica, pelo que a sua preparação requer a adição de conservantes.^{61,73,77} Exemplos de excipientes com ação conservante são o álcool benzílico, o ácido benzóico, o benzoato de sódio, os parahidroxibenzoatos (parabenos), os veículos com altas concentrações em açúcar ou em álcool (etanol, propilenoglicol) e

os antioxidantes como o ácido ascórbico.^{61,77} No entanto, a utilização destes excipientes nas formulações pediátricas não está isenta de riscos (**quadro 12.1.**), pelo que devem ser tomadas as devidas precauções.^{61,77}

13. Exemplos de fórmulas farmacêuticas utilizadas em formulações líquidas orais pediátricas

De forma a minimizar os erros decorrentes da manipulação de fármacos para administração pediátrica, existem diversas publicações científicas que suportam a preparação de formulações líquidas orais destinadas ao uso pediátrico. As fórmulas e os métodos de preparação podem ser consultados em fontes literárias como o Formulário Galénico Português, ou em sites, como o do “Hospital for Sick Children” (<http://www.sickkids.on.ca/pharmacy>) e ainda a revista “International Journal of Pharmaceutical Compounding”, entre outras.^{8,33,95,96}

13.1. Fórmulas farmacêuticas líquidas orais pediátricas

Nesta secção, incluem-se alguns exemplos de fórmulas farmacêuticas correspondentes a preparações líquidas orais manipuladas destinadas a uso pediátrico. Constan nomeadamente um exemplo da fórmula da Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/v) isenta de açúcar, Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/v), Solução Oral de Ranitidina a 2,5% (m/v), Solução Oral de Captopril a 0,1% (m/v) isenta de açúcar, e Solução oral de Hidrato de Cloral a 1% (m/v).^{7,8,33,95}

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/v) isenta de açúcar – q.b.p. 100 mL^{33,95}

Trimetoprim.....1.0g
Veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar q.b.p. 100 mL

Nota 1: Veículo para a preparação de suspensões orais isento de açúcar (q.b.p. 100 mL)³³

Avicel [®] RC-591: Celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica (89:11)...	0,45 g
Xantural [®] 180: goma xantana	0,10 g
Solução aquosa de polissorbato 20 a 0,1%	5,0 mL
Concentrado de parabenos.....	1,00 g
Sacarina sódica	0,20 g
Solução aquosa de essência de banana a 10%	1,0 mL
Água purificada	q.b.p. 100 mL

Nota 2: Concentrado de parabenos³³

Para-hidroxibenzoato de metilo (metilparabeno)	7,0 g
Para-hidroxibenzoato de propilo (propilparabeno).....	3,0 g
Propilenoglicol	94,4 g

Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/v) – q.b.p. 100 mL³³

Nitrofurantoína	0,50 g/ 5 cápsulas
Veículo para a preparação de soluções e suspensões orais	q.b.p. 100 mL

Nota 1: Veículo para a preparação de soluções e suspensões orais (q.b.p. 100 mL)³³

Xarope simples	30,0 mL
Concentrado de parabenos.....	0,30 g
Solução aquosa de essência de banana a 10%	1,0 mL
Gel de metilcelulose a 1% q.b.p.	100 mL

Nota 2: Xarope simples (100 g)³³

Sacarose	66,7 g
Água Purificada	33,3 g

Solução Oral de Ranitidina a 2,5% (m/v) – q.b.p. 100 mL³³

Cloridrato de ranitidina.....	2,8 g
Essência hidrossolúvel de hortelã-pimenta.....	0,5 mL
Xarope simples	q.b.p. 100 mL

Solução Oral de Captopril a 0,1% (m/v) isenta de açúcar – q.b.p. 100 mL³³

Captopril/Comprimidos de Captopril	0,10 g
Ácido ascórbico	0,50 g
Edetato de sódio	0,05 g
Água purificada	6,00 g
Veículo para a Preparação de Soluções Orais isento de açúcar	q.b.p. 100 mL

Nota: Veículo para a Preparação de Soluções Orais isento de açúcar (q.b.p. 100 mL)³³

Gel de metilcelulose	60,00 mL
Sacarina sódica	0,30 g
Concentrado de parabenos.....	0,40 mL
Solução aquosa de essência de banana a 10%	1,0 mL
Água purificada	q.b.p. 100 mL

Solução Oral de Hidrato de Cloral a 10% (m/v) – q.b.p. 100 mL³³

Hidrato de Cloral	10 g
Água purificada	20 mL
Solução de ácido cítrico a 20%	q.b.p. pH 4,0
Veículo para a Preparação de Soluções e Suspensões Orais	q.b.p. 100 mL

NOTA: Como mencionado no **capítulo 12.1.**, os veículos descritos, podem ser substituídos por outros previamente preparados pela indústria farmacêutica.

14. Caso prático

M. G., uma bebé de dez meses de idade e peso de 8,3 kg, que devido a uma infeção bacteriana aguda do trato respiratório inferior (pneumonia) lhe foi prescrito Trimetoprim a 1% em suspensão oral, na dose de 3,32 mL, duas vezes por dia, durante 10 dias consecutivos.^{33,97}

Aos dois meses de idade, o pediatra detetou que o seu desenvolvimento físico estava abaixo do esperado e, por isso, prescreveu Protovit N[®] infantil gotas. No entanto, a criança desenvolveu reações de hipersensibilidade, que o médico atribuiu aos parabenos presentes na formulação prescrita.⁹⁸

É ainda de salientar que M. sofre de diabetes tipo I e não gosta do sabor a banana. Como tal, deve ser utilizada uma formulação livre de açúcar.

A fórmula, descrita no capítulo anterior, apresenta algumas incompatibilidades com a criança, nomeadamente no veículo da suspensão oral utilizado (presença de parabenos e sabor a banana). Desta forma, é necessária a preparação de um veículo personalizado. Para tal, é possível a substituição da essência de banana por essência de laranja, um fruto muito apreciado pela bebé e os parabenos por outro conservante como o benzoato de sódio (0,3 g). Assim, consegue-se uma formulação mais atrativa e segura. Ou seja, diminui-se a probabilidade de uma eventual reação adversa, aumenta-se a adesão à terapêutica e o sucesso do tratamento.³³

15. Conclusão

A preparação de manipulados, em hospitais ou farmácias comunitárias, permite adaptar os fármacos/matérias-primas disponíveis às necessidades de um doente em particular, suprir as faltas dos medicamentos industrializados e contribuir para uma melhor gestão da economia do país.

De forma a obterem-se medicamentos manipulados de qualidade, seguros e eficazes, durante a sua preparação devem ser seguidas normas e padrões universais. Apesar dos esforços desenvolvidos para uma maior padronização, uniformização e rigor das orientações, a sua aplicação é ainda insuficiente. Logo, o seu desenvolvimento contínuo é ainda uma realidade e uma necessidade atual.

Hoje em dia, as substâncias ativas disponibilizadas pela indústria farmacêutica sob a forma de formulações líquidas orais especificamente estudadas em pediatria, continuam a ser um recurso escasso, pelo que, nesta população, o recurso aos manipulados assume grande importância. Desta forma, é possível colmatar a falta de medicamentos industrializados e adaptar os medicamentos existentes no mercado às necessidades e particularidades de cada criança (dosagens, excipientes, sabor, formas farmacêuticas e vias de administração, etc.).

O recurso aos manipulados, apesar de imprescindível, não é o método mais seguro para a administração de medicamentos, sobretudo numa população tão vulnerável como a pediátrica. Como tal, nos últimos anos, tem-se assistido ao desenvolvimento de inúmeros incentivos, disponibilizados à indústria farmacêutica, para o desenvolvimento de fármacos especificamente desenvolvidos e adaptados às suas necessidades (preparações sólidas orais, apropriadas à idade, que permitem flexibilidade de dosagem, fácil administração e melhor aceitação por parte das crianças). Apesar dos avanços, as novas formulações pediátricas representam ainda uma fração reduzida do arsenal terapêutico, indispensável às necessidades dos doentes pediátricos. Com estas medidas, espera-se que o número de medicamentos pediátricos aumente. No entanto, não irá ser possível que estes consigam preencher todas as lacunas terapêuticas pediátricas, havendo sempre a necessidade de se recorrer aos manipulados ao longo dos anos.

Em paralelo à produção de manipulados, salienta-se a importância do papel do farmacêutico nesta área. Este, no seu dia-a-dia, contacta com uma série de situações clínicas que exigem o recurso aos manipulados. Em cada situação, o farmacêutico

estuda o problema e prepara um medicamento específico, através da adaptação de formulações antigas ou do desenvolvimento de novas opções terapêuticas. De qualquer forma, é fundamental o apoio do farmacêutico em fontes bibliográficas recentes, a elaboração de formulações agradáveis e adequadas a estes doentes particulares e o trabalho em equipa com outros profissionais de saúde, de forma a conseguir-se um tratamento personalizado e cuidado. Assim, vai sendo possível fazer frente à falta de medicamentos pediátricos industrializados, promove-se a adesão e o sucesso terapêutico e minimiza-se o aparecimento de eventuais complicações.

Bibliografia

1. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 176/2006. Portugal: 2006. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 176/2006. Diário da República, Número 167/2006 Série I, de 30 de agosto 2006:6297-383.
2. Pearson GJ. Evolution in the practice of pharmacy-not a revolution! *Can Med Assoc J* 2007;176:1295–6.
3. Abramowitz PW. The evolution and metamorphosis of the pharmacy practice model. *Am J Heal Pharm* 2009;66:1437–46.
4. Bonanno S, Gill J, Davies J, Wlodarski M, Taylor D. From making medicines to optimising outcomes - the evolution of a profession 1912-2012. International Pharmaceutical Federation; 2012.
5. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice - a focus on patient care. Hague; 2006.
6. Barbosa CM. Manipulação clínica: dispensa clínica de medicamentos manipulados. *Rev da Ordem dos Farm* 2009;88:1–4.
7. Molina EV, Vicente CA, Vizcaíno MJA, Garcia MC, Hernández BC, Ferrández MJA, et al. Farmacia pediátrica hospitalaria. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.
8. Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: estado actual e perspectivas futuras. *Arq Med* 2008;22:75–84.
9. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics* 2014;134:361–72.
10. European Commission. Better medicines for children from concept to reality - progress report on the paediatric regulation (EC) n°1901/2006. EMA; 2013.
11. Walsh J, Mills S. Formulating better medicines for children: 4th european paediatric formulation initiative conference. *Therapeutic Delivery* 2013;4:21–5.
12. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig J V, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BioMed Cent Pediatr* 2013;13:1–8.
13. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J* 2000;320:79–82.
14. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004;23:310–3.
15. Choonara I, Sammons H. Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child* 2014;99:1143–6.
16. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, De Boeck K, Brand P, et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J* 2010;35:247–65.
17. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP. Medicamentos manipulados. Lisboa: INFARMED, IP; 2005.
18. Allen Jr LV. The art, science and technology of pharmaceutical compounding. 4ª ed. Washington: American Pharmacists Association; 2012. Capítulo 1. Guidelines for compounding practices; 1–18.
19. Pharmaceutical Compounding Expert Committee. Farmacopeia Americana. 34ª

- ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2011. Capítulo 795. Pharmaceutical compounding — nonsterile preparations.
20. Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9a ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 21. International Academy of Compounding Pharmacists. What is compounding? [Internet]. Missouri: International Academy of Compounding Pharmacists; 2016 [citado a 22 de fev de 2016]. Disponível em: <http://www.iacprx.org/?page=1>.
 22. Minghetti P, Pantano D, Gennari CGM, Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy* 2014;117:328–33.
 23. Mullarkey T. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. *Am J Heal Pharm* 2009;66:4–13.
 24. Jackson M, Lowey A. Handbook of extemporaneous preparation - a guide to pharmaceutical compounding. 1a ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.
 25. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs Res Dev* 2013;13:1–8.
 26. Outterson K. Regulating compounding pharmacies after NECC. *N Engl J Med* 2012;367:1969–72.
 27. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 95/2004. Diário da República, Número 95/04 Série I - A, de 22 de abril 2004:2439-41.
 28. Ministério da Saúde. Portaria no 594/2004. Diário da República, Número 129/04 Série I - B, de 2 de junho 2004:3441-5.
 29. Ministério da Saúde. Deliberação no 1985/2015. Diário da República, Número 214/15, de 2 de novembro 2015.
 30. Ministério da Saúde. Deliberação no 1500/2004. Diário da República, Número 303/04 Série II, de 29 de dezembro 2004:19288.
 31. Ministério da Saúde. Deliberação no 1504/2004. Diário da República, Número 304/04 Série II, de 30 de dezembro 2004:19370-19371.
 32. Debora S. Stability issues for compounding extemporaneously prepared oral formulations for pediatric patients. *Int J Pharm Compd* 2001;5:9–12.
 33. LEF. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias; 2007.
 34. Assembleia geral das Nações Unidas. A Convenção sobre os Direitos da Criança. Lisboa: UNICEF; 1990.
 35. Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:34–49.
 36. Breikreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:37–45.
 37. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:262–76.
 38. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. London: EMA; 2006.
 39. Organização Mundial de Saúde. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations : forty-sixth report. Geneva: OMS; 2012.
 40. Rosa MLS, de Albuquerque MIC, Oliveira MFT. Medicamentos e pediatria. *Rev da Ordem dos Farm* 2006;73:1–2.
 41. International Pharmaceutical Federation. Quality use of medicines for children. Basileia: FIP; 2008.

42. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *Am Assoc Pharm Sci J* 2013;15:1072–81.
43. Maldonado S, Schaufelberger D. Pediatric formulations [Internet]. *Am Pharm Rev*; 2011 [citado a 23 de mar de 2016]. Disponível em: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37186-Pediatric-Formulations/>.
44. Giam JA, McLachlan AJ. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 2008;16:3–10.
45. Kalra A, Goindi S. Issues impacting therapeutic outcomes in pediatric patients: an overview. *Curr Pediatr Rev* 2014;10:184–93.
46. Milne C-P, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther* 2008;30:2133–45.
47. Nahata MC, Allen Jr LV. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther* 2008;30:2112–9.
48. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr* 2012;2012:1–5.
49. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BioMed Cent* 2013;11:1–8.
50. Miyagi SJ, Long-Boyle JR. Predicting pediatric drug disposition - present and future directions of pediatric physiologically-based pharmacokinetics. *Drug Metab Lett* 2015;9:80–7.
51. de Barros CMT, Almeida AJ. Extemporaneous formulations of oral paediatric medicines in Portuguese hospitals. *Pract Innov* 2008;14:26–32.
52. Ivanovska V, Mantel-Teeuwisse AK, Van Dijk L. Priority medicines for Europe and the world - "a public health approach to innovation". OMS; 2013.
53. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005;300:56–66.
54. Nunn A, Richey R, Shah U, Barker C, Craig J, Peak M, et al. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. *Eur J Hosp Pharm* 2012;2013:3–7.
55. Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Mattison D. Need for appropriate formulations for children: the national institute of child health and human development - pediatric formulations initiative, part 1. *Int J Pharm Compd* 2007;11:5–8.
56. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88:369–71.
57. Allen Jr LV. Potential problems in compounding for pediatric patients. *Int J Pharm Compd* 2011;1.
58. Mixon W, Angelle P, Yoch D. Compounding for pediatric patients: case reports & formulations. *Int J Pharm Compd* 2009;13:6–12.
59. Bajcetic M, Kearns GL, Jovanovic I, Brajovic M, van den Anker JN. Availability of oral formulations labeled for use in young children in Serbia, Germany and the USA. *Curr Pharm Des* 2015;21:5668–73.
60. Finney E. *Children's medicines: a situational analysis*. Geneva: OMS; 2011.
61. Ali AA, Charoo NA, Abdallah DB. Pediatric drug development: formulation considerations. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40:1283–99.
62. Turner MA, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C. Paediatric drug

- development: the impact of evolving regulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:2–13.
63. Dahm G, Delbrück J, Wolfrum R. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3a ed. Nova Iorque: Informa healthcare USA, Inc; 2007.
 64. Agência Europeia do Medicamento. *Better medicines for children*. London: EMA; 2015.
 65. Winzenburg G. More than 5 years of European Paediatric Regulation: statistics and industrial experience. *Int J Pharm* 2014;469:260–2.
 66. Agência Europeia do Medicamento. *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. London: EMA; 2013.
 67. Breitzkreutz J. European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther* 2008;30:2146–54.
 68. Mentzer D. Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation. *Int J Pharm* 2014;469:240–3.
 69. Agência Europeia do Medicamento. *Successes of the Paediatric Regulation after 5 years*. London: EMA; 2013.
 70. Bowles A, Keane J, Ernest T, Clapham D, Tuleu C. Specific aspects of gastrointestinal transit in children for drug delivery design. *Int J Pharm* 2010;395:37–43.
 71. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:674–6.
 72. Batchelor HK, Fotaki N, Klein S. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:102–26.
 73. Allen Jr LV. Dosage form design and development. *Clin Ther* 2008;30:2102–11.
 74. Adams LV, Craig SR, Mmbaga EJ, Naburi H, Lahey T, Nutt CT, et al. Children's medicines in Tanzania: a national survey of administration practices and preferences. *PLoS One* 2013;8:1–7.
 75. Rood JM, Engels MJ, Ciarkowski SL, Wagenknecht LD, Dickinson CJ, Stevenson JG. Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: a patient safety concern. *J Am Pharm Assoc* 2014;54:383–9.
 76. Benavides S, Huynh D, Morgan J, Briars L. Approach to the pediatric prescription in a community pharmacy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16:298–307.
 77. Fonseca SC, Ferreira AO. Pediatric oral liquid preparations. *Int J Pharm Compd* 2005;9:437–41.
 78. Best Pharmaceuticals for children act. *Best pharmaceuticals for children act (BPCA) - pediatric formulation initiative (PFI) working meeting*. Bethesda: BPCA; 2005.
 79. Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:1727–40.
 80. Walsh J, Bickmann D, Breitzkreutz J, Chariot-Goulet M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. *Int J Pharm* 2011;415:221–31.
 81. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res* 2011;63:362–5.
 82. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *Int J Pharm* 2013;457:310–22.

83. Castellano ZMM, Martínez AJ, Atienza FM, Bautista PJ. Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría. *Rev la OFIL* 2004;14:55–62.
84. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;73:14–33.
85. Comissão da Farmacopeia Portuguesa - INFARMED, IP. Farmacopeia Portuguesa IX. 9a ed. Lisboa: Imprensa Nacional - Casa da Moeda; 2008.
86. Fagron. SyrSpend® SF [Internet]. Roterdão: Fagron; 2016 [citado a 3 de set de 2016]. Disponível em: <https://www.fagron.com/en/concept/syrspendr-sf>.
87. Musko M, Sznitowska M. Use of compounded dispersing media for extemporaneous pediatric syrups with candesartan cilexetil and valsartan. *Acta Pharm* 2014;64:463–74.
88. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* 2008;30:2120–32.
89. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607–9.
90. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int J Pharm* 2014;469:245–8.
91. Cram A, Breitreutz J, Desset-Brèches S, Nunn T, Tuleu C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm* 2009;365:1–3.
92. Mennella JA, Roberts KM, Mathew PS, Reed DR. Children’s perceptions about medicines: individual differences and taste. *BioMed Cent Pediatr* 2015;15:1–6.
93. Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: Problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:405–18.
94. Venables R, Stirling H, Batchelor H, Marriott J. Problems with oral formulations prescribed to children: a focus group study of healthcare professionals. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1057–67.
95. The Hospital for Sick Children - pharmacy. Compounding service [Internet]. Toronto: Hospital Sick Children; 2016 [citado a 24 de jul de 2016]. Disponível em: <http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/index.html>.
96. International Journal of Pharmaceutical Compounding. International Journal of Pharmaceutical Compounding [Internet]. Edmond: IJPC; 2016 [citado a 20 de mar de 2016]. Disponível em <https://www.ijpc.com/>.
97. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP. Resumo das características do medicamento - Bactrim® 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml xarope. Lisboa: INFARMED, IP; 2013.
98. Bayer Portugal, SA. Folheto informativo - Protovit® infantil. Carnaxide: Bayer Portugal, SA; 2013.

Anexos

Anexo I - Certificado de participação no 5º curso APFH – Medicamentos Manipulados para uso em Pediatria



Certifica-se que

Gabriela Cardoso

Esteve presente no

5º Curso APFH – Medicamentos Manipulados para uso em Pediatria integrado na Formação APFH 2015, que decorreu nos dias 15 e 16 Maio, na Sede da APFH, em Coimbra, com um total de 15 horas.



(Catarina Luz Oliveira – Presidente APFH)



(Nuno Vilaça Marques – Coordenador APFH)



Anexo II - Equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados.

EQUIPAMENTO DE LABORATÓRIO	EQUIPAMENTO DE COMUNICAÇÃO
Alcoolómetro	Aparelho de telecópia ou outro meio de transmissão eletrónica de dados que permita a receção instantânea de alertas de segurança e qualidade enviados pelo INFARMED.
Almofarizes de vidro e de porcelana	
Balança de precisão sensível ao miligrama	
Banho de água termostaticado	
Cápsulas de porcelana	
Copos de várias capacidades	
Espátulas metálicas e não metálicas	
Funis de vidro	
Matrizes de várias capacidades	
Papel de filtro	
Papel indicador de pH universal	
Pedra para a preparação de pomadas	
Pipetas graduadas de várias capacidades	
Provetas graduadas de várias capacidades	
Tamises, com abertura de malha 180 e 355 (com fundo e tampa)	
Termómetros	
Vidros de relógio	

Anexo III – Ficha de preparação de medicamentos manipulados

	Ficha de preparação de medicamentos manipulados
--	--

Medicamento:

Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém _____ g (ml) de _____

Forma farmacêutica:

Data de preparação:

Número de lote:

Quantidade a preparar:

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor

Preparação

Rubrica do operador

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	

Aparelhagem usada:

Embalagem

Tipo de embalagem:		Capacidade do recipiente:
Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Operador: _____		

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Ficha de preparação de medicamentos manipulados
--

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:	Operador: _____
Prazo de utilização: dias.	Operador: _____

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescritor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precações de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)
Operador: _____		

Rúbrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

	Ficha de preparação de medicamentos manipulados
--	--

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador

Aprovado Rejeitado

Supervisor: _____ _____ / _____

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director Técnico	Data

	Ficha de preparação de medicamentos manipulados
--	--

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
Materiais-primas:	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Total Matéria-Prima (A)							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor		
Valor referente a quantidade base							
Valor adicional							
Total da Manipulação (B)							=
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
Materiais de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor			
Total de Material de Embalagem (C)							=
P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:							
Soma de (A) + (B) + (C)		Factor multiplicativo			Valor		
					=		
					I. V. A.	+	
					(D)	=	
DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:							
Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor				
(E)						€	
PREÇO FINAL: (D) + (E)						€	
Operador: _____				Supervisor: _____			

Rúbrica do Director Técnico	Data

Anexo IV - Matriz desenvolvida pela Agência Europeia do Medicamento: via de administração/forma farmacêutica em função da idade

Via de administração Forma Farmacêutica	Recém-nascido prematuro	Recém-nascido de termo	Lactente e criança pequena	Criança em idade pré-escolar	Criança em idade escolar	Adolescente
Oral						
Solução/gotas	2	4	5	5	4	4
Emulsão/suspensão	2	3	4	5	4	4
Efervescentes	2	4	5	5	4	4
Pós/micropartículas	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
Comprimidos mastigáveis	1	1	1	3	5	5
Nasal						
Soluções	3	4	4	4	4	4
Semi-sólidas	2	3	3	4	4	4
Retal						
Supositórios	4	5	5	4	3	2
Enemas	5	4	4	3	3	2
Cápsulas retais	2	3	4	4	4	3
Tópica/Transdérmica						
Pomadas, cremes, géis	4	4	4	5	5	5
Líquidas	4	4	4	5	4	4
Penso transdérmico	1	2	2	4	4	5
Parentérica						
Solução intravenosa	5	4	4	4	4	3
Solução intramuscular	3	3	3	4	4	3
Solução subcutânea	4	4	4	4	4	3
Sistemas de bomba	5	4	4	4	4	3
Pulmonar						
Nebulizador	2	3	4	5	4	3
Inaladores de dose calibrada/ camara expansora	1	3	4	5	4	4
Inaladores de pó seco	1	1	3	4	5	5
Ocular						
Gotas oftálmicas	3	4	4	4	5	5
Semi-sólidas	2	3	4	4	4	4

Nota: O código utilizado nesta matriz pode ser interpretado da seguinte forma: nas crianças mais novas o código faz referência sobretudo à aplicabilidade da forma farmacêutica e da via de administração (1 – não aplicável; 2 - aplicável com problemas; 3 - de aplicação provável, mas sem preferência; 4 - boa aplicabilidade; 5 - melhor e preferida aplicação) e nas crianças mais velhas todas as formas farmacêuticas podem ser

aplicadas em maior ou menor grau, mas com o aumento da idade a preferência torna-se um aspeto mais relevante (1 – não aceite; 2 – aceite mas com reservas; 3 – aceitável; 4 – aceitabilidade preferida; 5 – forma farmacêutica de escolha).