

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Rafaela Ferreira Silva

**Avaliação do *status* biofarmacotécnico de formas farmacêuticas de uso pediátrico com base no cenário regulatório nacional e internacional de pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos**

Rio de Janeiro  
2019

Rafaela Ferreira Silva

**Avaliação do *status* biofarmacoténico de formas farmacêuticas de uso pediátrico com base no cenário regulatório nacional e internacional de pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos**

Dissertação submetida ao corpo docente do Curso de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha  
Prof. Dr. Marcelo Silva Silvério

Rio de Janeiro

2019

Rafaela Ferreira Silva

**Avaliação do *status* biofarmacoténico de formas farmacêuticas de uso pediátrico com base no cenário regulatório nacional e internacional de pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos**

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.

Aprovada em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha  
(Farmanguinhos / FIOCRUZ) – Presidente da banca (orientador)

---

Prof. Dr. Marcelo Silva Silvério  
(Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Juiz de Fora) (co-orientador)

---

Prof. Dr. Saint Clair dos Santos Gomes Júnior  
(Instituto Fernandes Figueira – IFF / FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariana Conceição de Souza  
(Farmanguinhos / FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Priscila de Nóbrega Rito  
(Farmanguinhos / FIOCRUZ)

Rio de Janeiro  
2019

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às crianças  
enfermas, que tanto necessitam de um  
cuidado especializado, humanizado e  
acolhedor para reabilitação da sua  
vivacidade em plenitude.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me acompanhar todo o tempo, por me guiar na escuridão, por ser amparo em todas as quedas, por me mostrar que o ser humano que se reconstruía constantemente durante essa jornada era tão importante quanto a própria chegada.

Aos meus orientadores Helvécio e Marcelo pela compreensão e por acreditarem na realização deste trabalho mesmo diante das minhas falhas.

À minha mãe Maria de Fatima e meu pai Ivo pelo amor incondicional.

Ao meu irmão Rodrigo, minha cunhada Andressa e ao meu sobrinho Samuel pelo carinho e apoio.

Aos meus amigos amados: Carla, Esther, Bruno, Monique por todo carinho e afeto diante dos momentos de atribulação.

Às amigas queridas que a faculdade me presenteou Verônica, Eloíza e Thaisa, por toda energia positiva.

Ao Andre pela presença, amizade, companheirismo, parceria, carinho, por ser um pilar frente às dificuldades que por muitas vezes se apresentaram.

Aos amigos do mestrado, em especial Ana Nery pela dedicação, apoio e amizade, fundamentais para que eu conseguisse dar seguimento ao trabalho.

Aos amigos do Hospital Federal de Bonsucesso pela motivação e força.

A todos aqueles que passaram pela minha vida durante essa jornada e que de alguma forma contribuíram para realização deste sonho.

A mente que se abre a uma nova  
ideia jamais voltará ao seu tamanho  
original.

*(Albert Einstein)*

## RESUMO

SILVA, Rafaela Ferreira, *Avaliação do status biofarmacotécnico de formas farmacêuticas de uso pediátrico com base no cenário regulatório nacional e internacional de pesquisa, desenvolvimento e registro de medicamentos*, Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

A criança encontra-se em crescimento e desenvolvimento físico, cognitivo e emocional, sendo este reflexo de um bom estado de saúde em seu conceito mais amplo. Elas são intrinsecamente vulneráveis uma vez que o seu desenvolvimento até a fase adulta sofre o impacto do meio em que vive, das alterações biológicas, relações interpessoais e da sociedade. O processo saúde-doença ganha relevo dentro deste contexto, bem como uma assistência em saúde efetiva que atenda suas necessidades. A adesão a farmacoterapia é fundamental para o sucesso do tratamento e envolve formas farmacêuticas que favoreçam a aceitabilidade pelo paciente pediátrico. É comum na clínica a utilização de medicamentos licenciados para o uso adulto em crianças, tornando a prescrição insegura, e assim elevando a possibilidade de reações adversas graves ou fatais. As entidades sanitárias têm grande dificuldade quanto à regulação de medicamentos de uso pediátrico devido a limitações éticas que norteiam os ensaios clínicos, em especial o de bioequivalência. Além disto, questões como flexibilidade de dose, via de administração e palatabilidade tornam-se desafios acerca do desenvolvimento de formulações para este público. No Brasil não há regulamentação específica sobre a temática abordada, entretanto o FDA (Food and Drug Administration) e o EMA (European Medicines Agency) possuem instrumentos legais que fomentam a pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas voltadas para crianças. Elas analisam a possibilidade da realização de ensaios clínicos pediátricos e, uma vez que a empresa dá seguimento ao estudo, e seus resultados se apresentarem favoráveis, concede-se o licenciamento com extensão da exclusividade de mercado. As informações obtidas na pesquisa clínica são fundamentais para salvaguardar a ética, segurança e eficácia das formulações infantis. Além disso, a disponibilidade destas formulações estende seus benefícios aos pacientes que possuem dificuldade de deglutição, como idosos e a portadores de transtornos mentais, por exemplo, agregando uma vantagem, do ponto de vista econômico, para as empresas fabricantes.

**Palavras-chave:** medicamentos pediátricos, formas farmacêuticas pediátricas, legislação de medicamentos pediátricos, drogas pediátricas.

## ABSTRACT

The child is in growth and physical development, cognitive and emotional, being this reflection of a good state of health in its broader concept. They are intrinsically vulnerable since their development into adulthood is impacted by the environment in which they live, biological changes, interpersonal relationships, and society. The health-disease process gains prominence within this context, as well as effective health care that meets their needs. Adherence to pharmacotherapy is fundamental to the success of the treatment and involves pharmaceutical forms that favor the acceptability by the pediatric patient. It is common in the clinic to use licensed medications for adult use in children, making prescribing unsafe, and thus raising the possibility of serious or fatal adverse reactions. Health authorities have great difficulty in regulating pediatric medicinal products because of the ethical limitations that guide clinical trials, especially bioequivalence. In addition, issues such as dose flexibility, route of administration and palatability become challenges regarding the development of formulations for this audience. In Brazil, there is no specific regulation on the subject matter, but the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have legal instruments that promote the research and development of pharmaceutical forms for children. They analyze the possibility of conducting pediatric clinical trials, and once the company follows up the study, and its results are favorable, it is granted the license with extension of market exclusivity. The information obtained in clinical research is fundamental to safeguarding the ethics, safety and efficacy of infant formulations. In addition, the availability of these formulations extends their benefits to patients who have difficulty swallowing, such as the elderly and those with mental disorders, for example, by adding an economic advantage to manufacturing companies.

Keywords: pediatric drugs, pediatric pharmaceutical forms, pediatric drug legislation, pediatric drugs.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Pesquisa com crianças no mundo.....	12
<b>Figura 2</b> - Pesquisa com crianças no Brasil.....	13
<b>Figura 3</b> - Participação do Brasil e América do Sul em testes clínicos (fases 0 a IV) iniciados entre janeiro/2000 e janeiro/2018.....	13
<b>Figura 4</b> - Tecnologia de dosagem: paleta protótipo contendo produto granulado com tampa removível (esquerda) e sem tampa, pronto para uso em copo de água (à direita). ....	40
<b>Figura 5</b> - Exemplos de filmes orodispersíveis e alternativas de embalagem de dose única (esquerda) e de dose múltipla (direita). ....	42
<b>Figura 6</b> - Formulações e dispositivos para administração de medicamentos orais apropriados para crianças que surgiram nas últimas duas décadas. Triângulos acima: formas farmacêuticas e dispositivos comercializados; triângulos abaixo: formas farmacêuticas e dispositivos não comercializados. ....	46
<b>Figura 7</b> - Ilustração esquemática do dispositivo de proteção do mamilo (esquerda) e imagem de um protótipo, incluindo inserção de medicamento (direita).....	53

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Discriminação das diferentes faixas da infância segundo órgãos regulatórios internacionais.....	2
<b>Quadro 2</b> - Alterações fisiológicas da criança.....	6
<b>Quadro 3</b> - Lista de requisitos ao sistemas de entrega de fármacos por via oral. ....	29
<b>Quadro 4</b> - Potenciais vantagens e desvantagens clínicas de diferentes formulações e vias de administração em pediatria. ....	32
<b>Quadro 5</b> - Vantagens e desvantagens de multipartículas para a preparação de produtos adequados à crianças. ....	37
<b>Quadro 6</b> - Exemplos de fórmulas orais de medicamentos orais pré-qualificados e recentemente comercializados para crianças. ....	39
<b>Quadro 7</b> - Detalhes de formulações transdérmicas utilizadas em crianças em prescrição off-label. ....	50
<b>Quadro 8</b> - Dispositivos que auxiliam a administração de medicamentos em crianças, já disponíveis no mercado. ....	52
<b>Quadro 9</b> - Reações adversas vinculadas aos conservantes presentes nas formulações.....	56
<b>Quadro 10</b> - Score para identificação de reação adversa vinculada ao excipiente de uma formulação farmacêutica. ....	57
<b>Quadro 11</b> - Mecanismos de reações adversas a medicamentos em pacientes pediátricos. ....	59
<b>Quadro 12</b> - Relação dos excipientes nocivos (EN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. ....	60
<b>Quadro 13</b> - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. ....	61
<b>Quadro 14</b> - Relação de componentes dos superdesintegrantes.....	70

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Aceitabilidade das formas farmacêuticas pelas crianças.....	30
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – ácido acetilsalicílico  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
BPCA – *Best Pharmaceuticals for Children Act*  
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa  
CHMP – *Committee for Medical Products for Human Use*  
CNS – Conselho Nacional de Saúde  
CONEP – Conselho Nacional de Ética e Pesquisa  
CPMP - *Committee for Proprietary Medicinal Products*  
DEEC – Dossiê Específico de Ensaio Clínico  
ECA - Estatuto da Criança e do Adolescente  
EMA - *European Medicines Agency*  
EN – Excipientes nocivos  
EPN – Excipientes potencialmente nocivos  
EUA – Estados Unidos da América  
EUPFI - *European Pediatric Formulation Initiative*  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FDAMA - *Food and Drug Administration Modernization Act*  
FDASIA - *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*  
FDCA – *Food, Drug and Cosmetic Act*  
ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*  
IMC – Índice de massa corpórea  
MIP – Medicamentos isentos de prescrição  
ODF – *Orodispersible film* (película orodispersível)  
ODT – *Orodispersible tablet* (comprimido orodispersível)  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PDCO - *Pediatric Committee* (da EMA)  
PeRC - *Pediatric Review Committee*  
PIP - *Pediatric Investigation Plan*  
PNAISC – Programa de Atenção Integral à Saúde da Criança  
PNM – Política Nacional de Medicamentos  
PREA - *Pediatric Research Equity Act*

PSP - *Pediatric Study Plans*

PSP – Pediatric Study Plans

PUMA – *Paediatric-use Marketing Authorisation*

RAM – Reações adversas a medicamentos

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

STEP – *Safety and toxicity of excipients for paediatric*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TDD – *Transdermic delivery drug* (produto de liberação transdérmica)

UNICEF - United Nations International Children's Emergency Fund (Fundo das Nações Unidas para a Infância)

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
2.1	CONCEITUAÇÃO DE BIOFARMACOTÉCNICA .....	4
2.2	FARMACOTERAPIA PEDIÁTRICA.....	5
2.3	ENSAIOS CLÍNICOS.....	8
2.4	PROBLEMÁTICAS EM PEDIATRIA: ACEITABILIDADE E PALATABILIDADE .....	14
2.5	REGULAMENTAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL.....	17
2.3.1.	<i>Pediatric Committee</i> (PDCO).....	19
2.3.2.	“Plano De Investigação Pediátrica” (PIP) .....	19
2.6	CONTEXTO DO INVESTIMENTO EM ESTUDOS COM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS.....	21
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
4.1	Objetivo Geral.....	25
4.2	Objetivos Específicos .....	25
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
6.3	MEDICAMENTOS DE USO ORAL.....	33
6.3.1.	Sólidos Orais .....	33
6.3.2.	Líquidos Orais .....	45
6.4	MEDICAMENTOS DE USO RETAL .....	46
6.5	MEDICAMENTOS DE USO TÓPICO/TRANSDÉRMICO .....	47
6.6	MEDICAMENTOS DE USO PARENTERAL.....	51
6.7	MEDICAMENTOS DE USO NASAL/PULMONAR.....	51
6.8	DIPOSITIVOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA .....	52
6.9	EXCIPIENTES EM PEDIATRIA.....	54
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>74</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui 59,7 milhões de indivíduos com menos de 18 anos de idade, dentro do quantitativo geral de aproximadamente 202 milhões de pessoas (IBGE, 2015). Tal número indica a representatividade do público infantil, bem como a necessidade de políticas públicas que tenham como objetivo a garantia dos seus direitos. As crianças são intrinsecamente vulneráveis uma vez que o seu desenvolvimento até a fase adulta sofre o impacto do meio em que vive, das alterações biológicas, relações interpessoais e da sociedade. Segundo o historiador Philippe Ariès até a idade moderna a criança era reconhecida com adulto e não havia o sentimento da infância. Assim, considera-se o conceito da infância e da adolescência uma construção histórica que surgiu a partir dos séculos XVI e XVII, a partir do desenvolvimento das sociedades (OPAS, 1999). Porém, mesmo diante do avanço científico, ainda hoje observa-se indiferença dos adultos e das instituições quanto às reais necessidades das crianças, sendo ainda consideradas como adultas (CORRÊA, 2010)

Ainda no contexto histórico, a criança obteve maior atenção pela Organização das Nações Unidas após a Segunda Guerra Mundial por meio da criação do UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância, e posteriormente, em 1959, pela aprovação da Declaração dos Direitos da Criança onde cita que “a criança tem o direito a criar-se com saúde (...) e assistência médica adequada” (UNICEF, 1989). No Brasil, em 2010, foi aprovada uma emenda constitucional que altera o artigo 227 da Constituição Federal para cuidar dos interesses da juventude e descreve em seu parágrafo primeiro:

É dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança, ao adolescente e ao jovem, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária, além de colocá-los a salvo de toda forma de negligência, discriminação, exploração, violência, crueldade e opressão.

As crianças apresentam uma grande variabilidade individual, logo existem na literatura várias classificações para este grupo etário. De acordo com a diretriz E11 do ICH (Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos), para a investigação clínica na população pediátrica é sugerida sua divisão em prematuro, recém-nascido (0 aos 27 dias), lactente (28 dias aos 23 meses), criança (2 a 11 anos) e adolescente (12 a 18

anos) (ICH, 2000). No entanto esta classificação difere da adotada pela FDA e pela EMA, como apresentado no Quadro 1.

**Quadro 1** - Discriminação das diferentes faixas da infância segundo órgãos regulatórios internacionais.

<b>Classificação</b>	<b>ICH E11</b>	<b>FDA</b>	<b>EMA</b>
<b>Prematuro</b>	Prematuro	Sem categoria	< 36 semanas de gestação
<b>Recém-nascido</b>	0 – 27 dias	Do nascimento até 1 mês	0 – 27 dias
<b>Lactente</b>	28 dias – 23 meses	1 mês a 2 anos	28 dias – 23 meses
<b>Criança</b>	2 -11 anos	2 – 12 anos	2 – 11 anos
<b>Adolescente</b>	12 a 16-18 anos	12 – 16 anos	12- 17 anos

Fonte: Simar (2000).

No Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) descreve em seu artigo 2.º, para os efeitos da lei Lei 8.069/90, a criança como a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, 2008).

Outras entidades estão envolvidas na proteção dos direitos da criança através de programas e projetos como a Organização Mundial da Saúde (OMS), pois esta compreende que o desenvolvimento saudável do infante é de importância basilar, e que a aptidão para viver de forma harmoniosa num meio variável é essencial a tal desenvolvimento (WHO, 1946). Afirma-se, então, que é fundamental o investimento na saúde da criança, pois a saúde é o elo entre um bom desenvolvimento fisiológico, cognitivo, psicológico e social, e melhores condições de vida na fase adulta. Refletindo-se sobre estas questões é possível notar a vulnerabilidade na qual a criança está exposta se estende, sobretudo, na manutenção da sua saúde. Alguns fatores nos conduzem a essa afirmativa (FORREST; SIMPSON; CLANCY, 1997):

a) O desenvolvimento: a criança encontra-se em crescimento e desenvolvimento físico, cognitivo e emocional, sendo este reflexo de um bom estado de saúde em seu conceito mais amplo (estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não consiste apenas na ausência de doença ou de enfermidade (WHO, 1946).



b) Dependência: para ter acesso aos serviços de saúde a criança necessita da presença do cuidador/pais.

c) Diferenças: há maior vulnerabilidade aos insultos, além de epidemiologia diferente quanto a presença da doença e aos riscos de sequelas.

d) Demografia: as condições de maior pobreza tornam a criança mais vulnerável, e com menor acesso aos serviços de saúde.

O desenvolvimento das crianças se dá de maneira instável, onde cada fase apresenta necessidades distintas. Não há como englobá-los em um só grupo, assim como não se pode afirmar que se tratam de “pequenos adultos”. Partindo deste pressuposto, é importante a distinção de dois conceitos comumente utilizados em pediatria: crescimento e desenvolvimento. O primeiro é por definição a mudança de tamanho, enquanto que o desenvolvimento é um processo contínuo e complexo, onde se adquire capacidades crescentes para mover-se, coordenar-se, pensar, sentir e interagir com os outros e com o meio (OPAS, 1999). Entretanto, ambos são reflexo do bem-estar geral, da condição de doença crônica e de estresse interpessoal e psicológico (EMA, 2006). Tendo em vista tais considerações, em 2015 a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou a “Estratégia mundial para saúde da mulher, da criança e do adolescente 2016 - 2030”, no qual descreve planos para o desenvolvimento sustentável e envolve todos os fatores impactantes do processo saúde-doença das populações citadas:

“Altas taxas de mortalidade evitáveis e problemas de saúde e bem-estar dos lactentes e crianças menores de cinco anos são indicadores da cobertura desigual das intervenções para manutenção da vida e, geralmente, de um desenvolvimento social e econômico insuficiente. A pobreza, a má nutrição e acesso inadequado à água salubre são fatores prejudiciais, como acesso insuficiente a serviços de saúde de qualidade, como cuidados essenciais ao recém-nascido. Serviços de promoção da saúde e prevenção doenças (por exemplo, vacinas) e tratamento de doenças comuns da infância são fundamentais para, além disso, sobreviver. As crianças também podem florescer.”

O desenvolvimento das crianças ocorre de forma instável, onde cada fase apresenta necessidades distintas. Não há como englobá-los em um só grupo, assim como não se pode afirmar que se tratam de “pequenos adultos”. Suas características gerais demonstram essa distinção.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CONCEITUAÇÃO DE BIOFARMACOTÉCNICA

A biofarmácia pode ser entendida como a área de estudo que busca estabelecer uma relação entre a física, a química e a biologia e como elas podem ser aplicadas às formas farmacêuticas e à atividade farmacológica (ALLEN JR. *et al.*, 2007). De forma mais categórica, Ashford (2001) diria que se trata do “estudo do modo como as propriedades físico-químicas do fármaco, a forma farmacêutica e a via de administração afetam a velocidade e o grau de absorção dos fármacos”. Ou seja, é uma grande área das ciências farmacêuticas que busca avaliar como propriedades do fármaco, da forma farmacêutica em que o mesmo está inserido e a via de administração podem modificar sua farmacocinética.

Cada vez mais este tipo de estudo vem se mostrando de altíssima relevância no desenvolvimento de medicamentos, sejam eles novos, genéricos ou similares. Por exemplo, a maneira como um diferente polimorfo do fármaco pode acarretar a alteração de sua velocidade de dissolução e, por sua vez, da biodisponibilidade, podendo, inclusive, levar à reprovação de um estudo de bioequivalência. Ou um determinado medicamento disponível apenas para administração oral mas que demonstra demanda terapêutica para aplicação por via tópica; como isso pode ser feito? Quais são as alterações que precisam ser feitas? O que muda de uma via para a outra e como isso impacta no desenvolvimento do medicamento? Estas são questões cruciais no desenvolvimento e, posteriormente, no registro de medicamentos. Observando-se as legislações nacionais e internacionais, é possível observar de forma bastante clara que critérios como a caracterização dos componentes da formulação, principalmente o insumo farmacêutico ativo (IFA), estão sendo cada vez mais detalhados e as exigências estão se mostrando mais restritivas. O mesmo vale para as características do produto final. Isso pode ser exemplificado com a exigência, já na RDC 60/2014 (ANVISA, 2014) de uma justificativa técnica para a presença de sulco em comprimidos, uma vez que a presença do mesmo em um produto que não deve ser submetido à partição pode induzir o paciente a uma prática não prevista para tal produto.

O termo “biofarmacotécnica” surge principalmente na língua portuguesa, particularmente no Brasil, e tem, na prática, o mesmo sentido de “biofarmácia”, o que é ressaltado em um livro publicado com o termo como título. Nele, Storpirtis e Gai (2009) entendem biofarmacotécnica como a “disciplina que estuda a influência dos fatores físicos e físico-químicos ligados ao fármaco e à forma farmacêutica sobre os efeitos do medicamento no organismo”.

Na presente dissertação, esses conceitos são considerados no que se refere ao desenvolvimento e registro de medicamentos pediátricos, cuja particularidade vem sendo ressaltada cada vez mais, seja em trabalhos acadêmicos, seja no ambiente industrial e regulatório. O enfoque estará mais direcionado para a composição das formulações, as formas farmacêuticas e as vias de administração, além dos sistemas de avaliação e controle de qualidade.

## 2.2 FARMACOTERAPIA PEDIÁTRICA

Para elaborar formulações direcionadas para o público infantil faz-se necessário o conhecimento não apenas das questões biológicas que afetam o metabolismo de um fármaco, mas também todos os fatores extrínsecos que se relacionam com o adoecimento e medicalização em pediatria.

Há um grande dinamismo durante o desenvolvimento da criança quanto à maturação dos diferentes sistemas de órgãos, levando a rápidas alterações dos processos fisiológicos e que podem influenciar no metabolismo de um medicamento. Questões patológicas inerentes ao público infantil têm uma evolução que difere da observada nas demais faixas etárias. Porém, a farmacoterapia pediátrica é feita predominantemente por medicamentos testados apenas em adultos, o que evidencia a necessidade da pesquisa e desenvolvimento de formulações de uso pediátrico, bem como estudo aprofundado de suas variáveis (DUARTE; FONSECA, 2008).

O processo de amadurecimento em cada fase do crescimento da criança é relevante quando se aplicam os conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Algumas alterações estão listadas no quadro 2 (FERRACINI; FILHO; ALMEIDA, 2014).

**Quadro 2** - Alterações fisiológicas da criança.

<b>Sistema fisiológico</b>	<b>Alterações relacionadas com a idade</b>	<b>Implicações farmacocinéticas</b>	<b>Implicações clínicas</b>
Trato gastrointestinal	Neonatos e crianças: peristaltismo reduzido e irregular com esvaziamento gástrico prolongado.	Taxa de absorção lenta.	Atraso no início de ação de fármacos administrados via oral.
Compartimentos corporais	Neonatos e crianças: diminuição da gordura, diminuição de massa magra, maior percentual de água corporal e do líquido extracelular.	Aumento do volume de distribuição para drogas no líquido extracelular; volume de distribuição apresenta-se reduzido para drogas lipossolúveis.	Necessidade de doses (mg/Kg) maiores para alcançar as concentrações plasmáticas terapêuticas.
Ligação com proteínas plasmáticas	Neonatos e crianças: concentração de albumina reduzida.	Aumento na concentração para drogas fortemente ligadas às proteínas plasmáticas, do volume de distribuição e do risco de toxicidade.	Para drogas fortemente ligadas a proteínas plasmáticas (>70%), necessidade de calcular o ajuste de dose para manutenção dos níveis plasmáticos na faixa terapêutica
Atividade enzimática	Neonatos e lactentes: isoformas do citocromo P450 e enzimas de fase II com padrões de desenvolvimento e expressões discordantes. Idade 1-6 anos: aparente aumento da atividade para enzimas de drogas específicas com metabolismo maior que o padrão de adultos.	Neonatos e lactentes: redução do clearance plasmático e aumento evidente do tempo de meia vida. Idade 1-6 anos: aumento do clearance plasmático para algumas drogas específicas.	Neonatos e lactentes: necessidade de aumento do intervalo entre doses e/ou redução da dose de manutenção. Idade 1-6 anos: para drogas específicas – necessidade de aumento da dose ou redução dos intervalos de administração em comparação aos adultos.
Excreção renal de fármacos	Taxa de filtração glomerular reduzida (primeiros seis meses). Secreção tubular reduzida (primeiros 12 meses) Os valores adultos serão atingidos próximo aos 2 anos de idade.	Acúmulo de fármacos excretados por via renal e/ou metabólitos ativos com depuração plasmática reduzida. Aumento do tempo de meia-vida de eliminação, principalmente nos 3 primeiros meses de vida.	Necessidade de aumento do intervalo das doses. Doses reduzidas (principalmente nos três primeiros meses de vida).

Fonte: Retirado de Ferracini *et al.* (2014)

Os conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos no campo da pediatria consideram o processo mutável de amadurecimento em cada fase de crescimento, desde recém-nascido à adolescência (FERNANDEZ *et al.*, 2011).

Na população pediátrica, o crescimento e as mudanças no desenvolvimento fisiológico são fatores que influenciam na absorção/distribuição/metabolização/eliminação (ADME) e também causam alterações nos parâmetros farmacocinéticos (FDA, 2016; KNOPF *et al.*, 2013). O metabolismo do fármaco comumente ocorre no fígado, mas também pode ocorrer no sangue, parede gastrointestinal, rim, pulmão e pele. Mudanças na capacidade de

metabolização podem afetar a biodisponibilidade e a eliminação, dependendo do grau em que os intestinos e processos metabólicos hepáticos estão envolvidos (FDA, 2016).

Diante das informações ontogênicas, é necessário o conhecimento, por parte da indústria que desenvolve um estudo em pediatria, das seguintes variáveis para cada paciente pediátrico: idade, peso corporal, área da superfície corporal, idade gestacional e peso ao nascimento para neonatos, raça ou etnia, sexo e relevância, utilizando, por exemplo, testes laboratoriais de função dos órgãos responsáveis pela eliminação de drogas. É interessante realizar a coleta de amostras de DNA em estudos farmacocinéticos pediátricos, juntamente com informações adequadas de fenótipo para otimizar a interpretação de achados farmacogenéticos. Por exemplo, quando as informações de genótipos são obtidas por uma enzima do citocromo P450, a indústria deve analisar a influência de mutações genéticas na farmacocinética, farmacodinâmica e/ou dose-resposta para determinar se os subconjuntos geneticamente definidos de pacientes necessitam de considerações especiais de dosagem. Com os resultados obtidos, realizar a análise da relação entre as variáveis citadas acima e a farmacocinética da droga ou agentes biológicos de interesse (FDA, 2016).

Em relação às indicações mais comuns para o público infantil, uma pesquisa realizada numa unidade de urgência pediátrica na Espanha mostrou que os sistemas de órgãos que mais frequentemente motivam prescrição em regime *off-label* (não aprovados) foram: aparelho respiratório (31,4%), sistema nervoso (23,1%), sistema musculoesquelético (16,6%), aparelho digestivo e metabolismo (13,6%) e anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (8,3%). As duas substâncias mais frequentemente prescritas de modo *off label* foram o paracetamol e o ibuprofeno, por serem utilizados fora da indicação, dosagem e frequência autorizadas (MORALES-CARPI *et al.*, 2010). A designação “*off label*” refere-se à prescrição de medicamentos em indicações não aprovadas ou em diferentes grupos etários, dose, frequência ou formas de administração, incluindo a utilização de formulações extemporâneas.

A afirmação de que crianças não são pequenos adultos também não é válida na farmacologia pediátrica (NUNN; WILLIAMS, 2005; TAKATA *et al.*, 2008). As doses usadas nos pacientes pediátricos eram extrapoladas através de resultados de estudos realizados em adultos, que no passado resultaram em desastres

terapêuticos, como a “síndrome cinzenta”, ocorrida na década de 1980, com o uso do cloranfenicol em neonatos (STORPIRTIS *et al.*, 2007). A simples extrapolação de dose, conforme descrito no Formulário Terapêutico Nacional (BRASIL, 2010), considerando-se apenas o peso corporal, pode levar a consequências graves, pois há diferenças importantes sobre a farmacocinética e farmacodinâmica entre adultos, crianças e crianças de idades menores, não se pode assegurar a efetividade do tratamento medicamentoso (PAULA *et al.*, 2011). Sendo assim, não cabe o cálculo de dose basear-se pelo peso, IMC (Índice de Massa Corporal), altura ou outra medida relativa ao seu tamanho (FERNANDEZ *et al.*, 2011).

Uma terapêutica efetiva, onde os medicamentos têm eficácia e segurança comprovadas para o uso em crianças, proporciona inúmeros benefícios, pois além de levar à diminuição da hospitalização, haverá menor necessidade de cuidados médicos (na ocorrência de toxicidade ou reações adversas graves ou fatais), diminuição da necessidade de ausentar-se da escola devido à diminuição dos agravos causados por doenças crônicas, permitindo assim uma melhor qualidade de vida, benefícios para os empregadores devido à menor necessidade de licença médica para cuidar de familiares. As reações adversas a medicamentos (RAM) são responsáveis por 0,6% a 4,3% das internações hospitalares; destes, 38% correspondem a crianças, colocando-as em grave risco de morte (SANTOS; COELHO, 2004).

### 2.3 ENSAIOS CLÍNICOS

A questão da avaliação clínica de medicamentos pediátricos já vem sendo debatida na literatura há muito tempo. Já em 1969, o American Academy of Pediatrics Committee on Drugs alertava para a situação (Sumner *et al.*, 1969).

*“The sometimes unpredictable effects of drugs on children require that drug testing in this age group be conducted, but tests should be conducted with caution. While ‘social benefit’ may not constitute justification for drug testing of healthy children..., the great need for information regarding effects of drugs, especially on very young children, can be met by carefully conducted tests of new drugs on ill children who may be expected to benefit from administration of the drug. The design, recording, and reporting of such studies is in the interest of the profession, the drug industry, and, most importantly, the children.”*

Quase uma década depois, em 1977, o mesmo comitê retornava reforçando a necessidade de especificidade dos ensaios para uma prescrição mais adequada.

*“The Committee believes that it is unethical to adhere to a system which forces physicians to use therapeutic agents in an uncontrolled experimental situation virtually every time they prescribe for children. Furthermore, it is not only ethical but also imperative that new drugs to be used in children be studied in children under controlled circumstances so the benefits of therapeutic advances will become available to all who may need them.”*

O tema é reforçado nos documentos desse mesmo comitê em 1995 *“there is a moral imperative to formally study drugs in children so that they can enjoy equal access to existing as well as new therapeutic agents”*, e em 2010, *“it is morally imperative ...to formally study drugs in children so that they can enjoy appropriate access to existing and new therapeutic agents.”*

Na elaboração de um programa pediátrico bem sucedido, o desenvolvimento técnico e a clínica pediátrica devem alinhar-se. Todas as etapas do desenvolvimento de um medicamento são acompanhadas pela tríade segurança, eficácia e qualidade (WHO, 2009). É na fase clínica onde são obtidos dados que ratificam tais conceitos por meio de estudos *in vivo*. Mesmo diante do rigor regulamentar gerado para anular os “acidentes farmacológicos” na população pediátrica, ainda é possível observar uma escassez no desenvolvimento de formas farmacêuticas infantis (DUARTE; FONSECA, 2008). Por este motivo, a prática clínica em pediatria se dá pela utilização frequente de medicamentos testados apenas em adultos, sem que haja evidência científica nas diferentes faixas etárias da infância (CARVALHO *et al.*, 2012).

Para concessão do registro pela agência reguladora, faz-se necessário a apresentação de dados referentes aos ensaios clínicos do candidato a medicamento, ao público que se destina. No Brasil, a resolução do CNS nº466/12 regulamenta, dá diretrizes e protocolos para o desenvolvimento da pesquisa com seres humanos, a análise ética da mesma; institui o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e o Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

O desenvolvimento de ensaios clínicos envolvendo crianças é mais complexo comparado ao ensaio clínico realizado em adultos devido a sua vulnerabilidade. Há dois grandes interesses envolvidos e que geram reflexão quanto aos benefícios/malefícios da realização de estudos em pediatria, que são: a

proteção da integridade psicofísica e da autodeterminação, à luz do Princípio do Melhor Interesse da Criança; e a necessidade do progresso científico (TEIXEIRA; PEREIRA, 2017). Assim, é importante salientar os possíveis impactos que a execução do ensaio clínico em crianças pode sofrer, tais como efeitos no crescimento e desenvolvimento dos sistemas orgânicos, dor, desconforto, ausência dos pais, e a possibilidade da limitação de amostras (VIEIRA *et al.*, 2017).

O início da pesquisa se dá através da elaboração de um protocolo. Este obedece o que descreve a resolução CNS nº251/97, que diz:

“O protocolo deve ser acompanhado do termo de consentimento: quando se tratar de sujeitos cuja capacidade de auto determinação não seja plena, além do consentimento do responsável legal, deve ser levada em conta a manifestação do próprio sujeito, ainda que com capacidade reduzida (por exemplo, idoso) ou não desenvolvida (por exemplo, criança).”

Uma vez submetido ao CEP e considerando seu aceite, é imprescindível a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao responsável legal, bem como o Termo de Assentimento a criança submetida ao ensaio clínico. A resolução CNS nº466/12 descreve este termo como:

“Documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais”

As etapas descritas anteriormente ganham relevo pois salvagam os direitos dos sujeitos da pesquisa e o exercício da autonomia da população em questão. O assentimento só é possível quando a criança tem a capacidade de querer e entender para permitir a execução de quaisquer procedimentos da pesquisa. (TEIXEIRA; PEREIRA, 2017)

Ainda nesse tocante, pode-se dizer que a autonomia de um infante em desenvolvimento é um processo individual e que se constroe não apenas pelo físico, mas perpassa pelo social e psicológico (RANI *et al.*, 2008). Este fato torna inviável a generalização sobre a definição de idade mínima para aplicação do termo de assentimento, bem como a estratificação da abordagem a crianças de diferentes idades, participantes do ensaio. A resolução CNS nº466/12 não delimita a faixa etária de aplicação do termo de assentimento, entretanto é possível encontrar na literatura científica a recomendação da faixa escolar, havendo flexibilidade de



diminuição desta faixa a partir da avaliação do pesquisador (WALIGORA; DRANSEIKA; PIASECKI, 2014). Partindo-se deste argumento, e considerando que 95,5% das crianças de 6 a 10 anos estavam nos anos iniciais do ensino fundamental no Brasil (IBGE, 2018), pode-se dizer que o grupo etário citado tem condições de receber orientações dos pesquisadores para a execução do ensaio clínico.

As alterações fisiológicas que acompanham o crescimento e desenvolvimento infantil, tornam dificultosa a elaboração de um protocolo de pesquisa, de forma que atenda as particularidades de cada faixa etária. O recrutamento de crianças, o mercado em menor escala, as questões éticas, a elevação nos custos, e a ausência de profissionais com *expertise* na área também são fatores limitantes para a execução desses ensaios (CALDWELL *et al.*, 2004; GUSSON; LOPES, 2010).

Em busca ao sítio eletrônico *clinicaltrials.gov*, que possui um banco de dados de estudos clínicos de financiamento público/privado dos EUA (contém informações acerca do tema em 50 estados e 208 países), utilizando-se o descritor “ *pediatric drug*”, observou-se um resultado de 225 estudos. O Brasil tem uma participação modesta dentro deste contexto, pois apenas 5 resultados incluíram a participação de entidades brasileiras públicas e/ou privadas.

Em 2003 um estudo que pretendia identificar novas informações de rotulagem de medicamentos a partir de estudos pediátricos submetidos à FDA revelou que de 50% a 75% dos medicamentos utilizados em pediatria não foram adequadamente estudados no público infantil e assim não forneciam informações de rotulagem adequadas. Este mesmo levantamento mostrou um maior percentual de óbitos relatados pelo uso de propofol (indicado para crianças acima de 3 anos) em comparação com controles na unidade de terapia intensiva pediátrica. Observou-se convulsões em pacientes tratados com sevoflurano; os pacientes que receberam uma combinação de ribavirina e interferon alfa-2b demonstraram maior incidência de ideação suicida quando comparados com adultos, e, inesperadamente, uma elevada incidência de supressão do hipotálamo e das glândulas supra-renais em crianças que receberam preparações dermatológicas contendo betametasona (ROBERTS *et al.*, 2003). A Europa também exibiu perfil semelhante pois, segundo um estudo realizado na Holanda, 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas com um ou mais medicamentos não aprovados em pediatria (T JONG *et al.*, 2000).

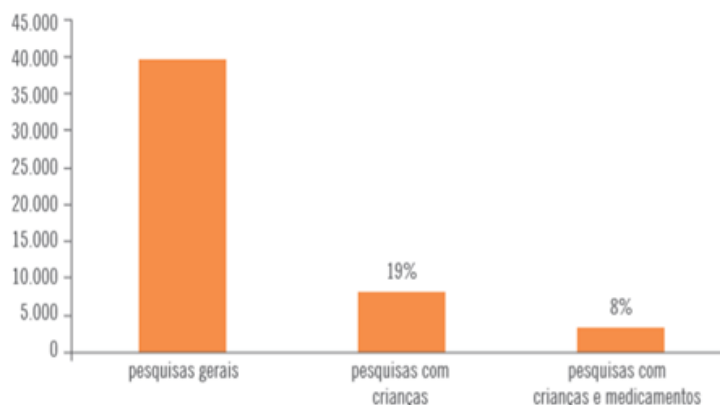
Tais questões levaram à confecção de inúmeras documentações contendo considerações sobre ética e boas práticas clínicas de ensaios clínicos que incluíam

crianças. A partir de julho de 2002 a orientação do ICH tornou-se a diretriz europeia "Nota para orientações sobre clínica e investigação de medicamentos na população pediátrica" (ICH, 2000), que afirma:

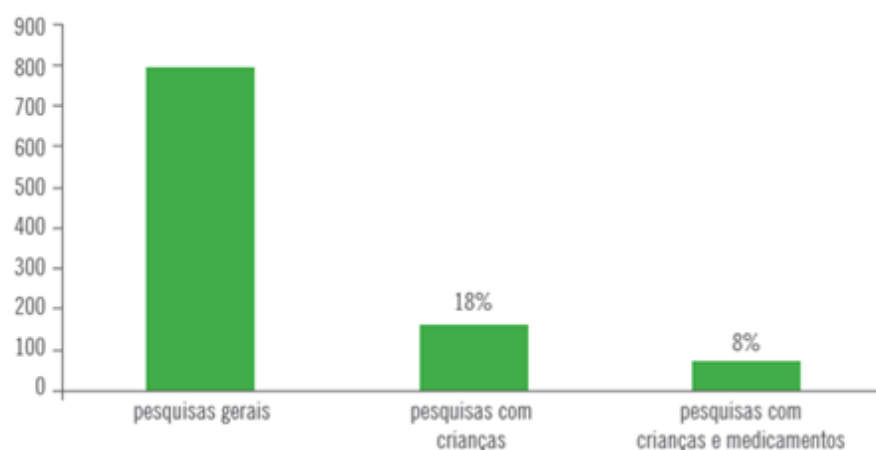
"Os pacientes pediátricos devem receber medicamentos adequadamente avaliados para o seu uso nessa população. A farmacoterapia segura e eficaz em pediatria exige o desenvolvimento oportuno de informações sobre o uso adequado de medicamentos em pacientes pediátricos de várias idades. O conhecimento dos efeitos dos medicamentos em pacientes pediátricos de várias idades é um objetivo importante. Entretanto, isso deve ser feito sem comprometer o bem estar dos pacientes pediátricos que participam dos ensaios clínicos. Esta responsabilidade é compartilhada por empresas, autoridades reguladoras, profissionais de saúde e sociedade como um todo."

Esta mesma entidade disponibilizou para consulta pública o guia ICH S11 que fornece orientações para realização de ensaios não clínicos em animais jovens, gerando informações importantes e necessárias para subsidiar os ensaios clínicos em pediatria (ICH, 2018).

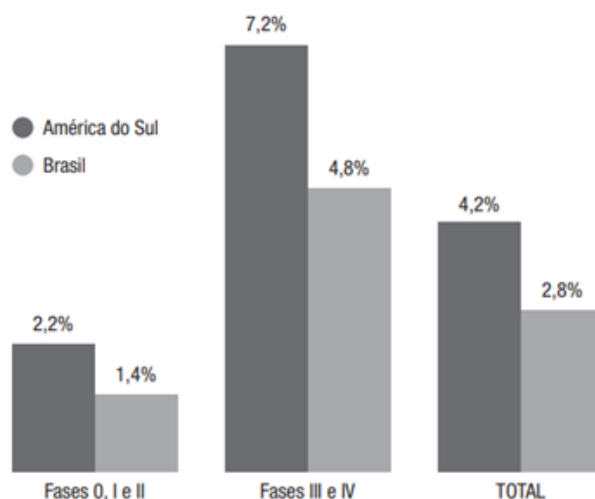
Há poucos ensaios clínicos que incluem parâmetros infantis no desenvolvimento de um fármaco. Este é um padrão observado não apenas no Brasil (Figura 1) também em outros países (Figuras 2 e 3). Ao menos que se conheça efetivamente o metabolismo do fármaco desenvolvido, onde é possível restringir o uso a determinada faixa etária, o público pediátrico torna-se mais suscetível às possíveis reações adversas evidenciadas na fase IV, pós-comercialização. Assim, eleva-se consideravelmente a ocorrência de toxicidade, e até mesmo de eventos fatais em crianças. Diante desse cenário tornou-se cada vez mais necessário a elaboração de regulamentações que fomentassem empresas farmacêuticas a desenvolverem medicamentos para uso na população pediátrica (EMA, 2016).



**Figura 1** - Pesquisa com crianças no mundo.  
Fonte: ClinicalTrials.gov in Brasil (2017)



**Figura 2** - Pesquisa com crianças no Brasil.  
 Fonte: ClinicalTrials.gov in Brasil (2017)



**Figura 3** - Participação do Brasil e América do Sul em testes clínicos (fases 0 a IV) iniciados entre janeiro/2000 e janeiro/2018.  
 Fonte: ClinicalTrials.gov in Negri (2018).

Embora se trate de uma participação multissetorial no que tange a garantia dos direitos, bem-estar e dignidade de crianças participantes da pesquisa clínica, a maior responsabilidade é das autoridades sanitárias, pois a elas cabe a autoria e implementação de programas voltados a regulamentação de produtos em pediatria (EMA, 2006). O envolvimento da FDA e a EMA tem efetiva contribuição quanto à realização de ensaios clínicos pediátricos por evitar a exposição e os experimentos desnecessários por meio do intercâmbio de informações científicas e éticas sobre programas de desenvolvimento em pediatria na Europa e nos EUA; e a partir da base científica de ambas as agências, apontar planos globais para o

desenvolvimento em pediatria, mesmo que utilizem diferentes requisitos legais (EMA, 2016).

Todos os atos, reuniões, manuais e dispositivos legais que estimulam a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos infantis são fundamentais para salvaguardar a ética, segurança e eficácia das formulações, principalmente acerca dos ensaios clínicos utilizando crianças (DUARTE; FONSECA, 2008).

## 2.4 PROBLEMÁTICAS EM PEDIATRIA: ACEITABILIDADE E PALATABILIDADE

A aceitabilidade é um dos pontos críticos para uma boa terapêutica pediátrica, tendo-se em vista que é um público muito específico, com particularidades relacionadas à faixa etária que muitas vezes tornam-se impeditivos para um tratamento adequado. A aceitabilidade foi definida como “uma capacidade global do doente e do prestador de cuidados (definido como ‘usuário’) de utilizar um medicamento como pretendido (ou autorizado)” (KOZAREWICZ, 2014). De uma forma mais ampla, WALSH *et al.* (2014) apresentaram características de um produto farmacêutico que, dentre outras, podem impactar na aceitabilidade:

- palatabilidade;
- facilidade de deglutição (relacionada ao tamanho/volume, ao formato e à integridade da forma farmacêutica);
- complexidade na manipulação do medicamento;
- dose requerida (principalmente relacionada à quantidade de formas farmacêuticas necessárias ou ao volume de administração);
- frequência e duração do tratamento;
- dispositivo de administração requerido ou disponível;
- embalagem secundária.

A palatabilidade pode ser considerada como a apreciação geral de um medicamento por suas propriedades organolépticas como cheiro, sabor, sabor residual e textura (como a sensação gerada na boca), podendo-se ainda contemplar aspectos como visão e som (Walsh *et al.*, 2014). Estes são critérios muito relacionados à via oral, mas servem também, até certo ponto, para outras vias de administração, como bucal, nasal e inalatória.

Ainda assim, cada via tem suas particularidades. Por exemplo, ainda que adesivos transdérmicos sejam considerados boas formas de administração de fármacos em crianças (DELGADO-CHARRO; GUY, 2014), pois não precisam ser aplicados várias vezes ao dia e não geram dor quando colocados na pele, o mesmo não se pode dizer da sua retirada. Há relatos de crianças de reclamam de dor quando os mesmos são descolados da pele e uma nova administração pode, então, tornar-se menos tranquila. Ainda assim, tal critério não é considerado quando do registro de um medicamento transdérmico na forma de adesivos (MULBERG; SILBER; ANKER, 2009).

Os medicamentos injetáveis, por sua vez, também são classicamente considerados as piores formas farmacêuticas em termos de aceitação, o que vale tanto para adultos quanto para crianças (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). Neste caso, a própria administração (introdução da agulha) já causa incômodo e, muitas vezes, medo, com a tradicional cena de crianças chorando mesmo antes da agulha ser introduzida. Esta situação é um fator motivador para a busca de novas vias de administração mas também não chega a ser um critério utilizado para quantificação do grau de aceitação no registro do medicamento.

Com isso, o foco está preponderantemente voltado para a via oral. Para adultos, ainda que a grande maioria dos princípios ativos no mercado tenham sabor desagradável, o problema não é tão evidente pois se trata de uma classe de pacientes que pode se valer de formulações sólidas como comprimidos revestidos ou drágeas, o que não vale para crianças, principalmente devido ao tamanho das formas farmacêuticas. Adicionalmente, deve-se considerar que há uma diferença significativa na percepção de sabores entre adultos e crianças (STEVENS; LAWLESS, 1981).

Uma prática muito comum é de misturar os medicamentos com bebidas ou alimentos. Há diversos riscos associados a essa prática. Primeiramente, pode haver incompatibilidade química entre o alimento/bebida e o medicamento, por meio de degradação ou mesmo alguma interação não degradante, como uma complexação (o que pode acarretar diminuição na biodisponibilidade, por exemplo) (DELGADO-CHARRO; GUY, 2014). Pode também ocorrer de o meio em que se dilui o medicamento seja de grande volume e a administração não ocorra toda de uma única vez, fazendo com que parte do alimento/bebida fique em repouso durante um tempo, potencializando os riscos associados ao contato entre ambos.

Em teoria, entretanto, pode-se lançar mão de algumas alternativas tecnológicas para o mascaramento de sabor, a citar (WALSH *et al.*, 2014): a) uso de antagonistas dos receptores de sabor amargo ou bloqueadores da cascata de transdução de sabor; b) adição de edulcorantes e/ou flavorizantes; c) alteração da solubilidade do fármaco (formação de sal, polimorfo, co-cristal, outras formas cristalinas); d) formulações e sistemas de liberação de fármacos (resinas de troca iônica, ciclodextrinas, micro ou nanocápsulas, sistemas de revestimento em geral. Cada uma dessas alternativas tem seus prós e contras. É preciso avaliar o risco toxicológico associado a cada tipo de abordagem e estabelecer uma avaliação dos benefícios atrelados. Ainda assim, mesmo sendo sistemas que já demonstraram benefícios potenciais na literatura científica, ainda não são comuns no mercado de medicamentos pediátricos. Trata-se de um caminho longo a ser percorrido até que tais tecnologias possam vir a ser mais frequentes no desenvolvimento de medicamentos para essa faixa etária de pacientes.

Assim, ainda que a questão de palatabilidade seja extremamente importante para a aceitabilidade de medicamentos em pediatria trata-se de um aspecto bastante complexo no que se refere ao desenvolvimento do produto. Mesmo sendo atualmente um item colocado como mandatário pela EMA para o registro de medicamentos pediátricos, os métodos de avaliação não estão definidos. É muito questionável, em termos éticos, a estruturação de painéis para avaliação de sabor. Isso poderia ser mais simples com o uso de placebos mas é justamente com a presença dos princípios ativos que se consegue avaliar de forma mais detalhada e precisa a efetividade no mascaramento de sabores que flavorizantes e edulcorantes, por exemplo, podem ter. Adiciona-se a isso o fator genético e cultural relativo ao uso de tais substâncias. Primeiramente, os sabores são percebidos de forma muito particular por cada pessoa, não havendo uma padronização ou generalização cabível, menos ainda para as crianças. Em segundo lugar, porque algumas substâncias são mais utilizadas em determinada região ou por determinado grupo de pessoas (AAP, 2000).

## 2.5 REGULAMENTAÇÃO NACIONAL E INTERNACIONAL

A questão ética que perpassa os ensaios clínicos, bem como a dificuldade na elaboração de metodologias que resultem em dados qualiquantitativos fidedignos nesta etapa, dificultam a obtenção de informações sobre qualidade, segurança e eficácia de formas farmacêuticas de uso pediátrico. Esse cenário gera, como consequência, práticas clínicas inseguras retratadas por meio de prescrições empíricas, além da falta de informação quanto a manipulação de medicamentos já existentes para adultos como adequação para o uso em crianças.

Devido ao uso de medicamentos não apropriados a crianças na prática clínica, muitos autores se referem a elas como "órfãos terapêuticos" (KUHN, 2000; SHIRKEY, 1968). O regime *off-label* eleva o risco de reações adversas em relação aos medicamentos autorizados (HOREN; MONTASTRUC; LAPEYRE-MESTRE, 2002; TURNER *et al.*, 1999) e geram desastres terapêuticos, já mencionados anteriormente, e que fomentam a criação de regulamentações pela FDA e pela EMA. As regulamentações desenvolvidas pela FDA estão listadas abaixo:

- 1997 – *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA) ofereceu incentivo de patente por mais seis meses (patentes ativas) ou seis meses de exclusividade de mercado. Essa exclusividade pediátrica trata dos ensaios realizados com crianças e a todas as formas farmacêuticas com a mesma substância ativa e com proteção de patente, desenvolvidos pela mesma empresa.

- 1998 – Notou-se que não houve aumento significativo de ensaios clínicos em pediatria mesmo diante dos incentivos oferecidos pela FDAMA. Assim, publicou-se a Regra Pediátrica (*Pediatric Rule*) que obrigava a indústria a estudar segurança e eficácia no desenvolvimento de medicamentos com potencial uso em pediatria, por meio de uma avaliação do FDA acerca de variáveis como indicação terapêutica, dose, forma farmacêutica. Porém essa regra foi suspensa em 2002 e no mesmo ano aprovou-se a *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) que substituiu a FDAMA e renovou uma série de incentivos que fomentaram os ensaios clínicos com crianças.

- 2003 – Aprovou-se a *Pediatric Research Equity Act* (PREA), que introduziu algumas alterações como o estudo em todas as faixas etárias da

população pediátrica, ensaios clínicos pediátricos não obrigatórios e a criação de um comitê de especialistas na área de pediatria - *Pediatric Advisory Committee*.

- 2007 – Re-autorização e atualização do BPCA e do PREA, ressaltando a importância da transparência na avaliação de medicamentos pediátricos, através da publicação dos resultados e descrição dos ensaios clínicos página eletrônica do FDA. Criou-se um comitê multiprofissional - *Pediatric Review Committee (PeRC)* - para análise dos ensaios clínicos encaminhados.

- 2012 – Aprovou-se o *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA)*, que apresentou o *Pediatric Study Plans (PSP)* o qual compreende a apresentação detalhada dos planos finais dos ensaios clínicos de fase II.

As iniciativas do FDA estimularam a EMA a criar dispositivos legais para regulamentar os ensaios clínicos realizados em crianças, conforme descrito a seguir:

- 1997 – Discussão com especialistas sobre a necessidade de melhorar a informação e o conhecimento sobre as formas farmacêuticas de uso pediátrico, reforçando a legislação e criando incentivos quanto a realização de ensaios clínicos.

- 1998 – Apoio à discussão internacional sobre a condução de ensaios clínicos em pediatria no âmbito do ICH - CPMP/ICH/2711/99 ICH tópico E11 – “*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*”, em vigor a partir de 2002.

- 2000 - Elaboração do documento “*Better medicines for children — proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*”, publicado em fevereiro de 2002 pela Comissão Européia.

- 2006 – Entram em vigor os Regulamentos (CE) n.º1901/2006 e (CE) n.º1902/2006, que visavam melhorar a saúde das crianças na Europa, facilitar o desenvolvimento e a disponibilidade dos medicamentos pediátricos, garantir que os medicamentos usados em crianças sejam de alta qualidade, segurança e eficácia.

Para se atingir os objetivos propostos pela regulamentação criada, a EMA era ancorada por planos e comitês específicos:



### 2.3.1. *Pediatric Committee* (PDCO)

A Tal comitê é composto por cinco membros do CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), sendo um membro de cada Estado-Membro que não esteja representado através de membros do CHMP; seis membros nomeados pela Comissão Europeia, que representa os profissionais de saúde e as organizações dos doentes. Corresponde ao PeRC dos EUA. A principal responsabilidade do PDCO é avaliar o conteúdo de um “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP) e aprová-lo de acordo com o Regulamento Pediátrico.

### 2.3.2. “Plano de Investigação Pediátrica” (PIP)

O PIP é um plano de investigação e desenvolvimento, avaliado pelo PDCO e utilizado para um novo medicamento, nova indicação, nova fórmula farmacêutica e nova via de administração, pois é ele que determina condições de autorização do medicamento para o público infantil, analisando a segurança, qualidade e eficácia em todas as faixas etárias.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou em 2007 a campanha *Make Medicine Child Size* e a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, chamando atenção mundial para a importância dessa temática. No Brasil, não há dispositivos legais que regulem a pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas de uso pediátrico.

Ainda sim, algumas iniciativas foram instituídas a partir da criação da Política Nacional de Medicamentos (PNM), em 1998, que ditava a necessidade da reorientação da assistência farmacêutica e acessos a grupos populacionais específicos tais como crianças e idosos através da garantia da apresentação de formas farmacêuticas mais adequadas a eles (BRASIL, 1998). Ainda no mesmo ano, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) diz que as apresentações incluídas “deverão assegurar as formas farmacêuticas e as dosagens adequadas para a utilização por crianças”, ratificando o descrito na PNM (BRASIL, 1998). No âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a RDC nº 71/09 estabelece normas para rotulagem de medicamentos e descreve em seu artigo 5º, parágrafo 8º; e artigo 30º, parágrafo 3º:

“A restrição de uso por faixa etária, na face principal, incluindo a frase, em caixa alta, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE\_\_\_", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE \_\_\_\_\_", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro”.

O estabelecimento deste instrumento legal auxilia a prática clínica na prescrição de medicamentos para crianças e a utilização equivocada por faixas etárias onde seu uso seja restrito, evitando, assim, possíveis toxicidades. Em 2015 o Ministério de Saúde consolidou suas diretrizes no que tange o cuidado ao infante através da publicação da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) onde descreve ações voltadas para essa temática, incluindo no âmbito da assistência farmacêutica (BRASIL, 2015). Vale ressaltar a criação de um Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica em Pediatria pelo Ministério da Saúde, por meio da portaria SCTIE/MS nº 62/15 que tem por objetivo propor diretrizes e estratégias para melhor atender as necessidades das crianças quanto aos medicamentos.

Com o intuito de auxiliar o fornecimento de relevantes dentro da farmacoterapia pediátrica, publicou-se RDC nº 248/17, que dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro, anuência prévia em pesquisa clínica sobre medicamentos. Em seu artigo 3º, no parágrafo 2º, classifica como uma das ações prioritárias as petições de registro de medicamentos o “medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica”. Na mesma legislação, o artigo 6º, parágrafo II, cita o ensaio clínico conduzido exclusivamente em população pediátrica como uma das prioridades nas petições de anuência prévia em processo de pesquisa clínica (Dossiê Específico de Ensaio Clínico – DEEC) e emendas substanciais.

Ainda em 2017 o Ministério da Saúde divulgou um guia contendo recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças, denominado Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil que além de orientar, fomenta o debate sobre o assunto em prol de uma assistência farmacêutica mais adequada em pediatria.

## 2.6 CONTEXTO DO INVESTIMENTO EM ESTUDOS COM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

É sabido que o mercado farmacêutico possui poucas formulações adequadas à pediatria, o que leva a adaptação e manipulação dos medicamentos aprovados. Assim, as formulações extemporâneas tornam-se uma solução comum para suprir a falta de preparações disponíveis, porém é importante ressaltar a falta de precisão de dose, cuidados para manutenção da estabilidade e homogeneidade, que podem acarretar na utilização e manuseio errôneos dessas preparações por parte dos cuidadores. A exemplo tem-se relatos em sítios eletrônicos dos pais de crianças com leucemia linfoblástica sobre a quimioterapia de manutenção com 6-mercaptopurina. Na ocasião era necessário triturar o comprimido para alcançar a dose indicada, sendo este procedimento feito em suas cozinhas, acarretando não só na exposição da família à quimioterapia, mas também a uma inexatidão da dose administrada (SHIRKEY, 1968). Os medicamentos na forma líquida em embalagens de dose múltipla devem conter um dispositivo de medição preciso, armazenamento adequado (geralmente refrigerados para manter a estabilidade), o que pode ser limitante quando há necessidade de transportá-lo (ZAJICEK *et al.*, 2013).

Para utilização em adultos vale destacar as seguintes considerações em relação ao delineamento de medicamentos de uso pediátrico (EMA, 2006):

- a) Frequência mínima de administração.
- b) Uma formulação que atenda as diferentes faixas etárias infantis.
- c) Menos impactante na rotina da criança.
- d) Mínimo de excipientes.
- e) Excipientes atóxicos.
- f) Administração fácil e segura.
- g) Processo de produção simplificado.
- h) Custo e viabilidade comercial.

Além de tais especificidades, pode-se dizer que os fatores pelos quais há um reduzido desenvolvimento de formulações adequadas a crianças são (ROCCHI; TOMASI, 2011; RODRIGUEZ; ROBERTS; MURPHY, 2001; WHO, 2007a):

- a) No geral as crianças são saudáveis e compõem um número reduzido da amostra. Quando acometidas por alguma doença, esta é rara ou as afetam por

curta duração. Assim, o recrutamento de crianças para ensaios clínicos torna-se reduzido, bem como o retorno do investimento realizado.

- b) Dificuldade de identificar desfechos cientificamente válidos.
- c) A falta de infraestruturas adequadas e de pessoas qualificadas para conduzir ensaios clínicos pediátricos.
- d) As questões éticas que norteiam o uso do público infantil no desenvolvimento de medicamentos, a heterogeneidade desse público, dificuldades no delineamento dos ensaios e de obter o consentimento/assentimento informado.
- e) Na previsão de efeitos a longo prazo no que tange o crescimento e desenvolvimento sexual.
- f) Dificuldades na determinação e na predição da dose resposta ou concentração resposta.
- g) O aumento do tempo necessário para conclusão de ensaios clínicos comparativos entre adultos e crianças.

A população pediátrica representa aproximadamente 20% da população europeia) e, considerando as especificidades listadas anteriormente, as pesquisas de novos medicamentos voltados para a população adulta torna-se majoritária (DUARTE; FONSECA, 2008).

### 3 JUSTIFICATIVA

A busca por formas farmacêuticas que atendam de forma efetiva o público pediátrico provém de uma necessidade que perpassa principalmente sobre a qualidade destes produtos. Há um histórico de desastres terapêuticos vinculados ao uso de medicamentos em crianças, como no desenvolvimento da formulação líquida do antibiótico sulfanilamida, em 1938, feita para atender pacientes com dificuldade de deglutição de comprimidos. Utilizou-se o dietilenoglicol, que é um solvente industrial, acrescido de flavorizante sabor framboesa. Ao iniciar o uso do medicamento, houve relatos de náuseas, vômitos, insuficiência renal, disfunção hepática e uma taxa de mortalidade em torno de 30%. Mesmo de posse destes dados, não havia legislação que proibisse a fabricação da formulação citada. A partir de tais fatos, ainda no mesmo ano, o *Food, Drug and Cosmetic Act* (FDCA) impôs aos fabricantes a divulgação de evidências acerca da segurança dos novos medicamentos submetidos a sua aprovação, bem como a descrição dos seus ingredientes ativos no rótulo.

Anos depois, em 1950, a talidomina era amplamente comercializada na Europa com a indicação de tratamento de náuseas durante o período gestacional. Porém, em 1961, discutiu-se em diversas conferências médicas na Europa a elevada incidência da anomalia congênita focomelia, caracterizada pelo encurtamento severo das extremidades, malformações de orelhas, coração, entre outras estruturas, associando-se, então, este fato ao uso da talidomida (LENZ, 1966; MELLIN; KATZENSTEIN, 1962). A questão foi tão impactante que destacou a atuação da FDA como agência reguladora e de importante órgão de saúde.

No Brasil, em relação às reações adversas a medicamentos, um estudo foi realizado com base nas notificações em crianças com idade até 12 anos, registradas entre 2008 e 2013 no Notivisa demonstrou a relação entre a frequência de notificações e a de hospitalização nas diversas faixas etárias, sendo que as reações mais graves eram mais comuns nas menores faixas etárias (RIBEIRO, 2016).

Vários estudos que demonstram a epidemiologia dos erros de medicação em crianças, principalmente as que se encontram em unidades de emergência, unidades de cuidados intensivos e cuidados em oncologia (BELELA, PEDREIRA E PETERLINI; 2011). Verificou-se que na prática do cuidado hospitalar pediátrico equívocos no processo de diluição das doses que poderiam ser minimizadas pela

disponibilização de informações farmacêuticas a equipe de saúde. Há um risco maior quando, em alguns casos, a adaptação de fórmulas precisa ser feita pelo próprio paciente ou seu cuidador, muitas das vezes em ambientes inadequados e sem as precauções necessárias. Nos tratamentos de doenças crônicas isto se torna mais evidente, em nível ambulatorial ou domiciliar, pois a prática de diluições se repete diariamente e pode se estender por muitos anos, o que pode elevar a chance de erros de medicação. Como no caso do micofenolato de mofetila e outros medicamentos para uso na profilaxia de rejeição de transplantes, disponíveis apenas na forma farmacêutica de comprimidos, ou mesmo a hidroxireia cápsula, usada na doença falciforme. Este tem grande potencial citotóxico e apresenta riscos ainda maiores para a manipulação doméstica pelo paciente ou seus cuidadores (TONELLO *et al.*, 2013).

A falta de formulações parenterais em concentrações apropriadas também é uma realidade, uma vez que são produzidas para atender a população adulta. Isso gera a necessidade de realização de diversas operações de cálculos pela equipe de saúde, diluições sucessivas, manipulação excessiva e administração de doses muito fracionadas, o que predispõe à ocorrência de erros de medicação. Tal situação tem levado alguns pesquisadores a nominarem crianças como órfãs de terapia parenteral (PETERLINI; CHAUD; PEDREIRA, 2003; BELELA; PEDREIRA; PETERLINI, 2011). Assim, mediante a demanda social, observa-se a criação de regulamentações para a comercialização e uso dos medicamentos, principalmente as de público pediátrico, incluindo-se neste contexto as boas praticas de fabricação, ensaios clínicos, entre outras documentações que comprovassem a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos.

Embora as normativas regulatórias não serem impeditivas para realização de estudos clínicos na população pediátrica, evidencia-se o reduzido número de pesquisas conduzidas incluindo a população pediátrica. A contribuição de crianças em estudos de novos fármacos ainda é problemática devido as questões éticas, dos custos adicionais, e, a falta de informações fidedignas sobre o uso dos formulações em crianças. Desta forma, os pediatras valem-se da prescrição empírica na prática clínica. Durante muito tempo, os dados dos ensaios clínicos de novos medicamentos para adultos foram extrapolados ao público infantil. Apenas na fase IV (pós-comercialização) os medicamentos são utilizados em crianças, sem o licenciamento específico, tornando-os sujeitos de uma prática clínica não

controlada (LAPORTE, 1993; MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001), e assim classificados como “órfãos terapêuticos” pois as legislações criadas até 1962 não contemplavam os ensaios em crianças. Em consequência, observam-se índices elevados de uso off-label ou não licenciado de fármacos e apresentações farmacêuticas no cuidado à saúde da criança (PAULA *et al.*, 2011). Um estudo demonstrou que até 72,7% da população pediátrica em um hospital de alta complexidade utilizou pelo menos uma apresentação farmacêutica não licenciada para criança (BORGES *et al.*, 2013).

Na assistência aos recém-nascidos, a escassez de estudos com uso de medicamentos é tão evidente que muitos especialistas chegam a considerar essa especialidade como quase “experimental”. Jain (2012) mostrou que entre 40% a 80% dos medicamentos utilizados em Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (Utin) são off-label ou não licenciados.

Desde a década de 1990, o FDA busca, através de medidas regulatórias, incentivar economicamente as indústrias a suprirem a carência de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças (FDA, 2016; STEPHENSON, 2006). Em 2007 a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a campanha *Make Medicine Child Size* e a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, chamando atenção mundial para importância dessa temática (WHO, 2009). No mesmo ano a EMA estabeleceu medidas que incentivaram a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para crianças sem a necessidade da participação das mesmas, e a regulação para registro considerando-se suas particularidades e sem atrasar a autorização de medicamentos para adultos (EMA, 2006). Com a mudança do cenário regulatório na Europa, criou-se o *Paediatric Committee* (PDCO), que coordena a agência sobre medicamentos infantis e determina os estudos realizados em crianças no plano de investigação pediátrica pelas empresas (EMA, 2006).

Além do fomento ao registro, devem ser estimuladas a discussão e o desenvolvimento de ações regulatórias sobre a segurança para medicamentos de uso pediátrico no País, incluindo questões relacionadas a embalagens de segurança, padronização de doses, formas farmacêuticas e acessórios adaptados, monitoramento do texto de bula, além do uso de excipientes nocivos para população pediátrica e o monitoramento de reações adversas nessa população (BRASIL, 2017).

A falta de medicamentos em concentrações e formas farmacêuticas apropriadas ao público pediátrico gera a necessidade de um grande número de atividades de transformação, derivação, diluição e outras atividades de adaptação de medicamentos, principalmente na área hospitalar. Para obtenção de soluções e suspensões orais na dose adequada, nem sempre os serviços de saúde contam com disponibilidade de manipulação a partir da substância ativa. Não é incomum a obtenção da dose necessária a partir de soluções e/ou suspensões orais mais concentradas, diluição de outras fórmulas líquidas (por exemplo, diluição de um injetável compatível com a administração oral), derivação a partir de trituração ou pulverização de comprimidos ou mesmo a retirada do pó do invólucro da cápsula (PEREIRA *et al.*, 2016).

O paciente pediátrico é mais vulnerável e tem maior probabilidade de sofrer dano decorrente de evento adverso. O risco é maior com o uso de medicamentos potencialmente perigosos – MPPs (GREENALL *et al.*, 2009). Logo, torna-se cada vez mais relevante a discussão sobre a regulamentação de medicamentos para uso pediátrico no Brasil, uma vez que não há instrumento legal no país que incentive e regule a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos para este público.



## **4 OBJETIVOS**

### 4.1 Objetivo Geral

Avaliar o status biofarmacotécnico de formas farmacêuticas de uso pediátrico com base no cenário regulatório nacional e internacional de desenvolvimento e registro de medicamentos.

### 4.2 Objetivos Específicos

- a) Realizar o levantamento bibliográfico sobre as formas farmacêuticas de uso pediátrico.
- b) Analisar criticamente os dispositivos legais que regulam os medicamentos de uso pediátrico no Brasil e no mundo.

## 5 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica onde foi realizada coleta de dados em bases nacionais e internacionais, documentos e guias em sítios oficiais sobre o setor regulatório no que tange a registro de medicamentos pediátricos. As informações foram analisadas sob um olhar biofarmacotécnico, no sentido de identificar parâmetros das formulações que possam impactar no efeito terapêutico desejado e também em reações adversas ou mesmo risco.

O conteúdo bibliográfico foi adquirido realizando-se buscas nas seguintes bases de dados: Medline, Web of Science, Google Acadêmico, SciELO, Science Direct e Scopus. Os artigos foram pesquisados sem limite de temporal, nos idiomas português e inglês, utilizando-se os operadores booleanos “and”, “or” e “not”. Os termos utilizados nas pesquisas foram: medicamentos pediátricos/*pediatric medicines/ paediatric medicines/*, medicamentos para crianças/*medicines for children,* formas farmacêuticas pediátricas/*pediatric pharmaceutical forms/ pediatric pharmaceutical forms,* regulamentação de medicamentos pediátricos/*regulation of pediatric medicinal products/ regulation of paediatric medicinal product,* legislação de medicamentos pediátricos/*legislation on pediatric medicinal products/ legislation on pediatric medicinal products /,* drogas pediátricas / *pediatric drugs / paediatric drugs.*

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. Resultados da pesquisa bibliográfica

Embora houvesse uma disponibilidade razoável de descritores para realização da pesquisa, os termos com maior sucesso nas buscas foram “drogas pediátricas / *pediatric drugs* / *paediatric drugs*”. Em relação as bases de dados citadas, a que apresentou mais resultados durante a busca, utilizando-se o descritor citado foi a “*Web of Science*”. As demais bases, mesmo apresentando resultados, mostraram os mesmos periódicos de relevância para confecção do presente trabalho.

A pesquisa quanto a questão regulatória se deu em sítios oficiais das agências reguladoras e entidades que também discutem a temática. A ANVISA possui um espaço para pesquisa na lateral superior direita em seu site que, ao utilizar os descritores “medicamentos pediátricos” e “drogas pediátricas”, apresentou 20 resultados na busca. Entretanto, nenhum destes instrumentos regulatórios trata especificamente da produção, pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas pediátricas.

Diferente da agência sanitária brasileira, as agências americana e europeia apresentaram resultados muito superiores. Ao inserir o descritor “*pediatric drug*” na barra de busca no sitio eletrônico do FDA, obteve-se 2.798 resultados. O mesmo foi feito no sitio eletrônico da EMA, porém utilizando-se o descritor “*paediatric drug*” e obtendo-se 8.851 resultados.

Durante a pesquisa foi possível encontrar guias e orientações quanto ao tema em questão em sítios eletrônicos de entidades como a OMS e o ICH.

### 6.2. Formas farmacêuticas em pediatria

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de uso pediátrico é um grande desafio para o farmacêutico considerando-se particularidades do público infantil tais como dificuldade de deglutição, aceitabilidade quanto ao sabor, tamanho das formas farmacêuticas, além da subjetividade que envolve o ato de medicar (EMA, 2006). O desenvolvimento das habilidades cognitivas, compreensão psicológica, motoras (coordenação) que os neonatos, bebês e crianças apresentam, torna-os

dependentes de terceiros no que tange a administração de medicamentos. Neste momento as relações entre criança-cuidador/pais, criança-profissional de saúde também são de grande valia para adesão ao tratamento.

A característica do problema de saúde apresentado pela criança também merece destaque. Quando acometida por um quadro agudo, como dor ou febre, a criança apresenta-se menos cooperativa e com medo. Neste caso, é pouco aconselhável a utilização de formas sólidas, devido ao risco de broncoaspiração, e de formas líquidas que podem ser cuspidas ou induzir a êmese. Sendo assim, outras vias de administração tornam-se mais interessantes, tais como a parenteral e retal (EMA, 2006). Por outro lado, caso apresente um problema de saúde crônico, a criança pode ser persuadida e treinada para a medicação, de forma geral, já numa idade precoce como de 3-5 anos. Ofertar a farmacoterapia menos dolorosa e mais confortável à criança é fundamental para o sucesso terapêutico.

Algumas alterações fisiológicas são elencadas pela EMA (CPMP/ICH/2711/99), onde nota-se que a administração de medicamentos pode ter impactos distintos nas diferentes faixas etárias da infância. Inicialmente, observa-se um salto de crescimento, o crescimento gradual entre 2 e 12 anos, o súbito crescimento puberal e o desenvolvimento de adolescentes para a fase adulta. Na faixa etária de 2 a 11 anos há distintas capacidades de aceitação de diferentes formas farmacêuticas. Em torno dos 6 anos de idade questões como gosto, cheiro e textura tornam-se mais relevantes quando se trata de formulações orais; a idade em que as crianças são capazes de engolir comprimidos ou cápsulas varia muito, mas é geralmente esperado em torno de 7 anos de idade e varia de acordo com o tamanho do comprimido ou cápsula (ZAJICEK *et al.*, 2013). Outro apontamento feito em relação à administração é a respeito da utilização de repetidas doses, pois há pouca tolerância no momento da oferta do medicamento, devido ao sabor ruim, ou difíceis de mascarar o paladar com alimentos ou líquidos (caso não haja incompatibilidades), e, principalmente, as desconfortáveis e dolorosas (EMA, 2006). Este fato leva à não adesão da farmacoterapia e a possíveis admissões hospitalares para dar continuidade ao tratamento através de terapia intravenosa (ZAJICEK *et al.*, 2013).

Alguns quesitos devem ser considerados na etapa de desenvolvimento de medicamentos pela via oral (Quadro 3). Esta via permite a administração de uma dose unitária sólida (comprimidos ou cápsulas) ou dosagem sólida flexível (pós,

grânulos, *pellets*), e de preparações líquidas (xaropes, soluções, suspensões, emulsões) (WALSH *et al.*, 2011). Elas são úteis para crianças, desde o nascimento até 8 anos, com dificuldade de deglutir comprimidos ou cápsulas, porém existem considerações quanto ao volume referente à dose administrada, que difere de acordo com a idade: até 5 mL para crianças menores de 5 anos, e até 10 mL para crianças maiores de 5 anos. Nas formas farmacêuticas líquidas a tolerabilidade varia de acordo com o sabor que ela apresenta, e em alguns casos as gotas orais são mais adequadas devido à possibilidade de diluição em suco e leite - considerando a existência de informações sobre a estabilidade do medicamento neste tipo de veículo - para que facilite a aceitação da medicação (EMA, 2006).

**Quadro 3** - Lista de requisitos ao sistemas de entrega de fármacos por via oral.

<b>Benefício/risco</b>	<b>Critério para medicamento</b>	<b>Requisitos do produto</b>
<b>Eficácia / aceitabilidade</b>	Dosagem	Flexibilidade de dose
		Aceitabilidade de tamanho / volume
	Preparação/administração	Manuseio fácil e conveniente
		Facilmente administrado (uso correto)
	Conformidade	Impacto mínimo no estilo de vida
		Aparência e gosto aceitáveis
Administração e frequência mínima		
<b>Segurança do paciente</b>	Biodisponibilidade	Biodisponibilidade adequada
	Excipientes	Número mínimo de excipientes
		Tolerabilidade
	Estabilidade	Estável durante a vida da casca
		Estável em uso
Erro de medicação	Risco mínimo de erro de dosagem	
<b>Acesso do paciente</b>	Fabricação	Processo de fabricação robusto
		Viabilidade comercial
		Custo aceitável para paciente e pagadores
	Acessibilidade	Facilmente transportado e armazenado
		Baixo impacto ambiental

Fonte: LOPES *et al.*, 2015.

Mesmo diante de um número razoável de formulações que podem ser destinadas a crianças, a adequação de dose a cada faixa etária infantil ainda é um fator limitante no desenvolvimento das formulações. Devido a este questionamento criou-se uma matriz que relaciona diferentes grupos etários da infância, via de administração e formas de dosagem. A matriz foi construída com base em questionário apresentado a cerca de 40 pessoas do continente europeu, dentre eles pediatras, farmacêuticos, pais, e reflete aspectos gerais sobre a aceitabilidade dos medicamentos pelas crianças (EMA, 2006).

O código usado na matriz pode ser interpretado da seguinte maneira: para as idades iniciais (prematturos até a idade pré-escolar – de 2 a 5 anos) , o código indica principalmente a aplicabilidade da rota e a forma de dosagem (EMA, 2006):

1. não aplicável;
2. aplicável com problemas;
3. provavelmente aplicável, mas não preferido;
4. boa aplicabilidade;
5. aplicabilidade melhor e preferida.

Já para as idades mais avançadas (escolar – 6 a 11 anos e adolescentes – 12 a 18 anos) todas as formas farmacêuticas são aplicáveis, mas com o aumento da idade - consideram-se as preferências da criança:

1. não aceitável;
2. aceitável com restrição;
3. aceitável;
4. aceitabilidade preferida;
5. forma farmacêutica de escolha.

**Tabela 1 - Aceitabilidade das formas farmacêuticas pelas crianças.**

Forma farmacêutica	Prematturos	Atermos e recém-natos (0 a 28 dias)	Bebês e crianças (1 a 24 meses)	Criança (pré-escolar) (2 a 5 anos)	Criança (escolar) (6 a 11 anos)	Adolescentes (12 a 16/18 anos)
Oral						
<b>Solução/gotas</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Emulsão/suspensão</b>	2	3	4	5	4	4
<b>Efervescentes</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Pós/multiparticulados</b>	1	2	2	4	4	5
<b>Comprimidos</b>	1	1	1	3	4	5
<b>Cápsulas</b>	1	1	1	2	4	5
<b>Orodispersíveis</b>	1	2	3	4	5	5
<b>Comprimidos mastigáveis</b>	1	1	1	3	5	5
Nasal						
<b>Solução</b>	3	4	4	4	4	4
<b>Semissólidos</b>	2	3	3	4	4	4
Retal						
<b>Supositórios</b>	4	5	5	4	3	2
<b>Enema</b>	5	4	4	3	3	2
<b>Cápsulas</b>	2	3	4	4	4	3
Tópico/transdêrmico						
<b>Pomada, creme, gel</b>	4	4	4	5	5	5
<b>Líquidos</b>	4	4	4	5	4	4
<b>Adesivos</b>	1	2	2	4	4	5
Parenteral						

**Tabela 1** - Aceitabilidade das formas farmacêuticas pelas crianças. (continuação)

Forma farmacêutica	Prematuros	Atermos e recém-natos (0 a 28 dias)	Bebês e crianças (1 a 24 meses)	Criança (pré-escolar) (2 a 5 anos)	Criança (escolar) (6 a 11 anos)	Adolescentes (12 a 16/18 anos)
<b>Solução intravenosa</b>	5	4	4	4	4	3
<b>Intramuscular</b>	3	3	3	4	4	3
<b>Subcutâneo</b>	4	4	4	4	4	3
<b>Sistema de bombas</b>	5	4	4	4	4	3
Pulmonar						
<b>Nebulização</b>	2	3	4	5	4	3
<b>MDI / espaçador</b>	1	3	4	5	4	4
<b>DPI</b>	1	1	3	4	5	5
Ocular						
<b>Gotas</b>	3	4	4	4	5	5
<b>Semissólidos</b>	2	3	4	4	4	4

Fonte: EMA, 2006

Ponderando o desafio de desenvolver formulações voltadas a crianças, é importante considerar o crescimento de um ambiente regulatório apropriado, que estimule os ensaios clínicos, o desenvolvimento e inovação de formulações adequadas a crianças, aumentando, assim, a disponibilidade de medicamentos para uso em pediatria (BALAKRISHNAN *et al.*, 2006; EMA, 2012, 2013; FDA, 2006).

O mercado de produtos desenvolvidos para pediatria é pequeno, porém existem exceções concedidas pela indústria como na asma, tosse, alergia, dor e infecções, que ainda possui aceitabilidade questionável pelo público infantil. Mesmo a via oral sendo a preferencial em pacientes pediátricos (EMA, 2006), é importante avaliar o risco/benefício (Quadro 4) de cada forma farmacêutica, de diferentes vias de administração. Assim, elaborou-se critérios de avaliação com relação aos componentes da formulação a ser desenvolvida, que são citados abaixo (SAM *et al.*, 2012; TULEU; BREITKREUTZ, 2013).

- Eficácia do produto/ facilidade de uso: flexibilidade de dose, aceitabilidade do medicamento, manipulação e uso corretos.

- Segurança do paciente: biodisponibilidade do princípio ativo, segurança dos excipientes, estabilidade dos medicamentos, erros de medicação.

- Acesso ao paciente: requisitos de produção, acessibilidade, desenvolvimento, tempo de produção.

**Quadro 4** - Potenciais vantagens e desvantagens clínicas de diferentes formulações e vias de administração em pediatria.

<b>Forma de Administração e Dosagem</b>	<b>Potenciais Vantagens</b>	<b>Potenciais Desvantagens</b>
<b>Oral</b>	<b>Rota principal para (a longo prazo) tratamento em crianças</b>	<b>Efeito de primeira passagem</b>
<i>Preparações Líquidas</i>	Aceitabilidade a partir do nascimento	Instabilidade de preparações multidose
• Suspensões	Flexibilidade máxima de dose	Volume de dose ajustado para a idade (5 mL em jovens e 10 mL em grupos de idade mais avançada)
• Soluções, xaropes, gotas	Estabilidade, portabilidade, boa uniformidade de dosagem	
• Pós e grânulos para reconstituição	Opções para diferentes doses e liberação modificada	Dispositivo crítico de medição de dose
<i>Formas de dosagem sólida</i>	Melhor aceitabilidade (com alimentos líquidos / semi-sólidos)	Necessária agitação para precisão da dose (suspensões)
• Comprimidos	Flexibilidade da dose	Dosagem incorreta de gotas orais (criticalidade da dose)
• Cápsulas	Facilidade de administração	Riscos de administração sem dispersão / dissolução prévia
• Pós, grânulos, granulados, multipartículas, mini-comprimidos	Pode ser usado em recém-nascidos e bebês gravemente doentes	Capacidade de engolir formas de dosagem intactas
• Preparações orodispersíveis/mastigáveis		Riscos de asfixia e mastigação
• Administração através de sonda nasogástrica		Flexibilidade de dose limitada Dispositivo de medição de dose necessário Compatibilidade com alimentos / bebidas Controle limitado sobre o consumo de doses Requisitos de mascaramento de gosto Menos estável que os comprimidos padrão Risco de deglutição direta Custos de propriedade intelectual Facilidade de administração e precisão de dosagem (volume, densidade, viscosidade, tamanho de partícula) Compatibilidade potencial com o material do tubo de alimentação Doses e enxague o volume relevante para o grupo etário alvo
<b>Parenteral</b>	<b>Rota principal para recém-nascidos e casos de emergência</b>	<b>Infecções, flebite, embolia</b>
• Injeções Intravenosas	Sangue rápido / alto / constante e concentração de droga tecidual	Sobrecarga de fluido, desequilíbrio eletrolítico
• Injeções Subcutâneas	Preparações de liberação sustentada	Diluentes Inadequados
• Injeções intramusculares		Medição de volumes de dose
• Sistema de bombas		Efeitos do volume retardado na linha intravenosa Veias pequenas, dor de pontuação, fobia de agulha Incompatibilidades com medicamentos intravenosos co-administrados Migração de drogas para tubos de plástico (dessorção de ftalatos dos circuitos)
<b>Retal</b>	<b>Pode ser usado em crianças gravemente doentes ou aqueles incapazes de engolir</b>	<b>Considerações sobre tamanho</b>
• Supositórios		Biodisponibilidade limitada (pequena área de absorção, falta de transportadores ativos de drogas, pequeno volume de dissolução)
• Líquidos Retais		Perdas frequentes em bebês amamentados, não há controle da defecação em bebês Menor conformidade e concordância Barreiras de aceitação cultural e regional



**Quadro 4** - Potenciais vantagens e desvantagens clínicas de diferentes formulações e vias de administração em pediatria. (continuação)

<b>Forma de Administração e Dosagem</b>	<b>Potenciais Vantagens</b>	<b>Potenciais Desvantagens</b>
<b>Tópico, Transdérmico</b>	<b>Fornecimento de níveis sanguíneos constantes</b>	<b>Absorção sistêmica não intencional/risco de toxicidade em recém-nascidos (grande área de superfície da pele, espessura, hidratação, perfusão)</b>
• Adesivos transdérmicos	Administração indolor e fácil de bolus	
• Emplastros com medicamento	Fornecimento continuado de medicamentos	Barreira natural para penetração de muitas drogas
• Pomadas/cremes/géis /líquidos		Segurança de excipientes Irritação da pele local Remoção deliberada de adesivos/emplastros
<b>Nasal</b>	<b>Biodisponibilidade transmucosa nasal boa</b>	<b>Efeito sistêmico indesejado</b>
• Soluções, gotas	Acesso sem agulha à circulação sistêmica	Irritação da mucosa
• Formas de dosagem semi-sólidas		Ineficaz em secreção abundante
<b>Pulmonar</b>	<b>Evitar o metabolismo hepático de primeira passagem</b>	<b>Aumento da deposição nas vias aéreas superiores/centrais</b>
• Inalador de dose medida com espaçador/máscara facial	Aplicação indolor	Diminuição da deposição pulmonar total (habilidades motoras reduzidas/baixo volume de inspiração)
• Nebulizadores (crianças mais velhas)		Uso de dispositivos críticos para melhorar as doses inaladas
• Inaladores de pós seco (crianças mais velhas)		

Fonte: Retirado de VERICA *et al.*, 2014

Mediante ao exposto, a escolha da melhor forma farmacêutica se dá baseada num sistema de pontuação e de níveis de atenção aos pacientes, para cada opção de formulação, e que são extensíveis aos ensaios clínicos. De forma geral as formulações orais são as preconizadas para o uso em crianças e, não obstante, as líquidas preferenciais pelo seu uso em todas as faixas etárias da infância devido a flexibilidade de dose, além da maior aceitabilidade pelo uso de flavorizantes e edulcorantes (EMA, 2012; FDA, 2012). Porém, em vista dos problemas com relação a estabilidade, transporte e armazenamento de formulações líquidas, a OMS propôs a mudança neste paradigma, elegendo os sólidos orais como preferenciais em pediatria.

## 6.3 MEDICAMENTOS DE USO ORAL

### 6.3.1. Sólidos Oraís

Os comprimidos e cápsulas oferecem maior estabilidade, precisão de dose e portabilidade que formulações líquidas. Há menor preocupação acerca da

palatabilidade, porém a capacidade de deglutição determinará a aceitabilidade destas formas farmacêuticas. Existem evidências pontuais sugerindo que crianças acima de 6 anos são capazes de engolir comprimidos e cápsulas, desde que devidamente apoiados e orientados por cuidadores/pais e profissionais de saúde (EMA, 2006). Seria ideal que comprimidos e cápsulas tivessem o menor tamanho possível. Assim, é preferível múltiplas doses de um minicomprimido a uma dose única de uma forma farmacêutica de tamanho maior (EMA, 2006). A ausência de formulações que se adaptem ao público pediátrico leva à manipulação das formas farmacêuticas já existentes e que são voltadas à população adulta. Isto leva a administração insegura de medicamentos pois, como já visto anteriormente, o processo de trituração de comprimidos, abertura de capsulas e sua solubilização em água ou em outro líquido a fim de facilitar a medicação, pode causar alterações do princípio ativo tais como degradação, inativação, imprecisão de dose além de reações adversas graves ou fatais. É mais crítico quando se trata de agentes mutagênicos e/ou citotóxicos pois os riscos se estendem ao ambiente e aos indivíduos que manipulam estes medicamentos (CHOONARA; CONROY, 2002; EMA, 2005; JACKSON; LOWELY, 2010; NAHATA; ALLEN, 2008).

Tais considerações reiteram a via oral como a de escolha para crianças. Elas necessitam de medicamentos adaptados às suas necessidades devido a distintas capacidades de deglutição, percepção de sabor e requisitos de dose. A forma de dosagem, flexibilidade, solubilidade, estabilidade, eficácia e o mascaramento de sabor tornam-se, então, critérios relevantes no projeto de uma formulação. Além disso, as características fisiológicas podem alterar a farmacocinética, pois no período neonatal o pH gástrico é um pouco mais alto, o tempo de esvaziamento gástrico aumenta, a motilidade intestinal, o metabolismo enzimático de fármacos, a microflora e os transportadores ainda se encontram na fase de maturação. A taxa de absorção em recém-natos e lactentes é mais lenta comparada a outras fases da infância (EMA, 2006).

Uma vez que o mercado disponibiliza predominantemente as formas farmacêuticas baseando-se no uso adulto, é muito comum na prática clínica pediátrica que o profissional de saúde se utilize da partição de comprimidos para o ajuste de dose, para melhor aceitação da medicação e até mesmo diminuir o custo do tratamento (CONTI *et al.*, 2007). Entretanto, este procedimento não garante a exatidão de dose (mesmo os que contém sulcos), sendo estas administradas de

forma subterapêuticas ou sobredosagens ( SHAH *et al.*, 2010; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, 2011). O problema se agrava quando há manipulação de comprimidos de liberação modificada ou revestido, pois a rompimento de sua integridade levará a alterações na estabilidade que comprometem a absorção e, conseqüente, a biodisponibilidade (VAN DER STEEN *et al.*, 2010).

Os sulcos presentes nos comprimidos não os habilitam de serem partidos. Eles ajudam a aumentar a resistência mecânica ou estão presentes por questões estéticas (ROWLEY, 2006). A possibilidade de partição deveria ser informada na embalagem primária, secundária e/ou bula do medicamento, para auxiliar prescritores na tomada de decisão acerca desta questão, pois falta a eles a informação sobre farmacotécnica, tornando mais segura a farmacoterapia ( SIEPMANN *et al.*, 2012).

Do ponto de vista regulatório, a OMS reconhece a prática; a Farmacopeia Europeia foi pioneira ao propor testes de controle de qualidade de comprimidos que são passíveis de serem partidos, e a EMA aborda essa questão em documentos que tratam dos medicamentos de uso pediátrico, ressaltando a necessidade de se informar na bula a finalidade do sulco presente no comprimido (EMA, 2006; EMA, 2013). Nos Estados Unidos, a FDA além de estabelecer normas para o controle de qualidade, ela disponibiliza instruções que orientam o processo de partição de comprimidos (FDA, 2013). No Brasil a ANVISA dá esclarecimentos a respeito da partição de comprimidos, entretanto não há dispositivo legal ou guia que normatize a temática (ANVISA, 2014).

Outra questão de relevo dentro do contexto da administração de medicamentos a crianças é a trituração de comprimidos e abertura de capsulas para facilitar a aceitação, ou até mesmo para seres administrados via sonda nasoentérica ou gastrostomia. Os comprimidos simples (incluindo aqueles com açúcar e revestimento de filme) são desenvolvidos para se desintegrar no conteúdo gástrico, e assim liberar o princípio ativo neste local. Contudo, se os revestimentos são somente para mascarar o sabor desagradável, os comprimidos quase sempre podem ser triturados. Neste caso, por estar em solução, o fármaco é absorvido de forma mais rápida do que quando são engolidos na forma de comprimido, sem diferença na absorção, taxa e início de ação (CHAOUY *et al.*, 2007; JAMAL *et al.*, 2012). Os comprimidos sublinguais são formulados para a absorção bucal. Logo,

triturando o medicamento e administrando-o por sonda, há a redução de sua eficácia, pois apresentam concentração inferior aos comprimidos de absorção enteral, uma vez que não possuem metabolização de primeira passagem. (VIGURIA *et al.*, 2001; CHAOUY *et al.*, 2007; JAMAL *et al.*, 2012). Os comprimidos efervescentes também não devem ser triturados, pois estes necessitam ser dissolvidos em água antes da administração (é essencial aguardar o término da efervescência) (MORIEL *et al.*, 2012).

As soluções injetáveis são de alto custo, porém podem ser utilizadas quando o princípio ativo não tem ação devido ao pH gástrico. Contudo, deve-se considerar as divergências de biodisponibilidade com outras formulações, além do fato que precisam ser diluídas em virtude da alta osmolaridade (MORIEL *et al.*, 2012). Os medicamentos com revestimento entérico têm o objetivo de passar do estômago para o intestino, antes de liberar o princípio ativo. Este revestimento impede a degradação do fármaco pelo suco gástrico ou evita irritação gastrintestinal. Se a extremidade distal da sonda encontra-se no estômago, os comprimidos não podem ser triturados, já que isto reduz a estabilidade do fármaco e desencadeia irritação gástrica. Os medicamentos de liberação prolongada têm a finalidade de liberar o princípio ativo em período prolongado após a ingestão. Estes possuem múltiplas camadas que, se destruídas, possuem risco de toxicidade ou reações adversas aumentadas quando o fármaco é disponibilizado de uma só vez (VIGURIA *et al.*, 2001; CHAOUY *et al.*, 2007; JAMAL *et al.*, 2012; GORZONI *et al.*, 2010). Quanto às cápsulas, é possível que as de gelatina dura (conteúdo em pó), de forma geral, sejam esvaziadas e o pó administrado por sonda. Contudo, se o objetivo é diminuir a irritação gástrica e possuir proteção ácido lábil, não devem ser administradas por sonda. As cápsulas de gelatina dura (com microgrânulos de liberação retardada ou com revestimento entérico) podem ser abertas sem que os grânulos sejam triturados. Entretanto, a administração destespor sonda pode levar a obstrução da mesma. Ao contrário das cápsulas de gelatina dura, as de gelatina mole (de acordo com a estabilidade do conteúdo líquido) podem ser dissolvidas em um recipiente com água e administradas, embora esta prática não seja recomendada, pois há o risco de dosificação incorreta e aderência à sonda (GUENTER *et al.*, 2013; SANCHÉZ *et al.*, 2006). Não é recomendada a trituração de medicamentos teratogênicos, carcinogênicos, citotóxicos, hormônios, análogo de prostaglandina e os potencialmente alergênicos em virtude do risco ocupacional. O procedimento

deve ser realizado em capela de fluxo laminar e com paramentação adequada (MORIEL *et al.*, 2012).

Outra via que tem sido muito utilizada para administração de medicamentos em pediatria é a via oral transmucosa. Ela apresenta, entretanto, dois pontos críticos: o sabor, visto que é necessário um tempo maior de contato com a mucosa para que o fármaco seja eficientemente absorvido; e a precisão de dose, já que o medicamento não poderá ser engolido ou cuspidado sem que antes ocorra a absorção (EMA, 2006).

Das formas farmacêuticas orais, os comprimidos orodispersíveis (ODT) e/ou dispersíveis demonstram características que os tornam os mais indicados para crianças. Dentro desse contexto incluem-se os sistemas multiparticulados (minicomprimidos, *pellets*) e os que podem ser dispersos em líquidos ou alimentos (WHO, 2007b).

Os sistemas multiparticulados são utilizados para substâncias instáveis e mascaramento de sabor, e as cápsulas podem ser abertas e adaptadas no momento do preparo. Nota-se um controle maior quanto à dose a ser administrada quando embalado em sachês ou uma colher com a quantidade pronta para utilização. Algumas características deste tipo de forma farmacêutica (Quadro 5) devem ser consideradas na fase de desenvolvimento, porém, vale destacar a importância da sinalização acerca dos alimentos adequados e inadequados à mistura com a formulação devido a estabilidade, compatibilidade e sabor (EMA, 2006).

**Quadro 5** - Vantagens e desvantagens de multipartículas para a preparação de produtos adequados à crianças.

<b>Características do produto</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<i>Eficácia/aceitabilidade</i>		
Dosagem	Excelente flexibilidade de dose	Arenosidade/ sensação na boca pode ser um problema
	Tamanho pequeno/deglutição é auxiliado	
Preparação	Flexibilidade de administração	Necessidade de preparação/reconstituição
Conformidade	Facilidade de funcionalização	
	Adequado para mascarar o sabor	
<i>Perfil de segurança</i>		
Biodisponibilidade	Altamente reproduzível devido ao trânsito GI uniforme	A co-administração com alimentos / bebidas pode alterar a biodisponibilidade
	Perfis de liberação direcionados podem ser alcançados	
Excipientes	Uso de excipientes geralmente considerados seguros	

**Quadro 5** - Vantagens e desvantagens de multipartículas para a preparação de produtos adequados à crianças. (continuação)

Características do produto	Vantagens	Desvantagens
Estabilidade		A compatibilidade com medicamentos deve ser estudada
Erro de medicação		Controle limitado sobre a ingestão de doses quando misturado com alimentos
<i>Acesso do paciente</i>		
Fabricação		Pode precisar de equipamentos ou acessórios especializados
Acessibilidade	Tecnologia de fabricação prontamente disponível	Necessidade de desenvolver plataforma de tecnologia de embalagem/dosagem

Fonte: Retirado de IVANOVSKA *et al.*, 2014

Para maior aceitabilidade da criança em relação ao medicamento, é possível utilizar este sistema, devido ao seu tamanho reduzido. Eles permitem o uso de revestimento para mascarar o sabor ruim da formulação, bem como a adequação à liberação controlada melhorando, assim, a biodisponibilidade do fármaco e evitando overdose (ABDUL; CHANDEWAR; JAISWAL, 2010). A sua administração pode ser feita diretamente na cavidade oral ou dispersos em algum veículo antes do uso, como géis, sucos e papinhas (KLUK; SZNITOWSKA, 2014).

Há uma orientação do FDA acerca do tamanho do sistema multiparticulado, que deve ser no máximo de 2,5 mm (FDA, 2012); entretanto existe pouca informação sobre a efetividade deste tipo de formulação na terapêutica infantil, sendo necessários mais estudos relacionados à quantidade de multipartículas e à palatabilidade (THOMPSON *et al.*, 2013).

Quanto a técnica de fabricação destes sistemas, pode-se utilizar a extrusão-esferonização, granulação em leito fluidizado, secagem por atomização e microencapsulação (CORRIGAN; HEALY; CORRIGAN, 2006; FIGUEROA; BOSE, 2013; FITZPATRICK; SIVADAS; NOLAN, 2013; VERVAECK *et al.*, 2014), gerando, assim, unidades em torno de <1,5 mm (BOUFFARD *et al.*, 2007).

A adaptação de medicamentos de uso adulto em formas farmacêuticas como as descritas anteriormente é um importante estratégia que impacta diretamente sobre a aceitabilidade da formulação. Há alguns exemplos (Quadro 6), como o Coartem dispersível (arteméter + lumefantrina), um antimalárico produzido pela Novartis com a efetividade comparada ao comprimido comum de Coartem (ABDULLA *et al.*, 2008; STOLTENBERG; WINZENBURG; BREITKREUTZ, 2010).

**Quadro 6** - Exemplos de fórmulas orais de medicamentos orais pré-qualificados e recentemente comercializados para crianças.

<b>Forma de dosagem</b>	<b>Nome internacional não proprietário</b>	<b>Autorização da Agência Reguladora/Ano da PQ da OMS</b>
<i>Multi-partículas</i>		
Granulados, grânulos e <i>pellets</i>	Grânulos de para-aminossalicilato	OMS PQ 2009
	grânulos TFV	FDA 2012, EMA 2012
	Cápsulas de Rabeprazol	FDA 2013
<i>Formulações flexíveis dispersíveis</i>		
Comprimidos dispersíveis e orodispersíveis	Comprimidos dispersíveis Arteméter /Lumefantrina	Swissmedic 2008/OMS PQ 2009
	3TC / NVP / d4T	OMS PQ 2008
	Isoniazida / pirazinamida / rifampicina	OMS PQ 2009
	Isoniazida / rifampicina	OMS PQ 2009
	3TC / NVP / AZT (Laboratórios Mylan)	OMS PQ 2009
	ABC	OMS PQ 2010
	3TC / d4T	OMS PQ 2011
	3TC / AZT	OMS PQ 2011
	EFV	OMS PQ 2012
	3TC	OMS PQ 2012
	Artemeter / lumefantrina	OMS PQ 2012
	Isoniazida / pirazinamida / rifampicina	OMS PQ 2012
	Isoniazida / rifampicina	OMS PQ 2012
	Benzonidazol	OMS PQ 2012
	Lamotrigina comprimidos orodispersíveis	FDA 2012
	AZT	OMS PQ 2013
Filmes orodispersíveis (bolacha)	Ondasetrona	FDA 2010
Comprimidos dispersíveis mastigáveis	Lamotrigina	FDA 2012
Mini-comprimidos de desintegração oral	Hidroclorotiazida	Modelo de medicamento sob investigação
<i>Outras novas formulações orais</i>		
Comprimidos mastigáveis	Atorvastatina	EMA 2011
	Raltegravir	FDA 2012

3TC, lamivudina; ABC, abacavir; AZT, zidovudina; d4T, estavudina; EFV, efavirenz; FDA, Food and Drug Administration dos EUA; ODT, comprimido orodispersível; PQ, pré-qualificação; NVP, nevirapina; TFV, tenofovir.

Fonte: Retirado de Verica *et al.*, 2014

Os minicomprimidos de hidroclorotiazida com desintegração oral, elencado no Quadro 6, têm indicação para crianças a partir de 2 anos (FDA, 2010). Porém, THOMSON *et al.* (2009) demonstraram que 46% das crianças maiores de 2 anos e

86% das crianças maiores de 5 anos são capazes de engolir minicomprimidos de 3 mm, e não houve asfixia nem aspiração dos mesmos. Outro estudo exploratório demonstrou que bebês de 6 a 12 meses são capazes de deglutir minicomprimidos de 2 mm, sem revestimento e princípio ativo, e a aceitabilidades destes foi maior comparada a formulações líquidas doces (KLINGMANN *et al.*, 2013; SPOMER *et al.*, 2012). Vale lembrar que o minicomprimido é limitado em relação à quantidade de princípio ativo nele contido, havendo necessidade da múltipla administração para que se alcance a dose pretendida.

A produção dos minicomprimidos é mais criteriosa quando comparada a dos comprimidos convencionais, uma vez que a quantidade de cada componente da formulação é menor, principalmente do princípio ativo. Faz-se necessário, portanto, maior controle de processo e atenção às propriedades de fluxo para que não haja impacto negativo na compressão (ALEKSOVSKI *et al.*, 2015). Solomon e Kaplan (2010) desenvolveram uma tecnologia onde este é inserido em camadas ao comprimido a fim de facilitar a sua divisão sem comprometer a precisão da dose. Eles podem ser produzidos de forma convencional, por compressão direta, com ou sem auxílio de acessórios especializados (TISSEN *et al.*, 2011).

Os minicomprimidos, bem como outras formas farmacêuticas, podem ser inseridas em dispositivos para auxiliar a administração na criança. Foi o caso da claritromicina (Figura 4), que utilizou o medicamento granulado pré-dosado em um canudo pronto para o uso, baseando-se na tecnologia de sorção de dose, entretanto, devido a pressões comerciais, teve sua disponibilidade limitada após anos de comercialização (RICHTER, 2015; WALSH *et al.*, 2011).



**Figura 4** - Tecnologia de dosagem: paleta protótipo contendo produto granulado com tampa removível (esquerda) e sem tampa, pronto para uso em copo de água (à direita).  
Fonte: (LOPEZ *et al.*, 2015)



Ainda sobre as formas farmacêuticas orodispersíveis, elas têm por objetivo a rápida dispersão na cavidade oral (“derretem na língua”) uma vez que são administradas. São de fácil administração, não necessitam de água como veículo, são flexíveis quanto à dose, difíceis de serem projetadas para fora da boca e pode haver maior permeabilidade pela mucosa de crianças comparando-se à de adultos, tornando mais rápido o processo de absorção do fármaco (MENNELLA; PEPINO; BEAUCHAMP, 2003). Outras possibilidades de formulação que atuam pelo mesmo mecanismo são os comprimidos, bolachas liofilizadas e filmes finos, sendo que o tempo de dispersão na boca, a sensação e o mascaramento do sabor variam de acordo com a formulação. Existe uma limitação acerca da quantidade de edulcorantes que podem ser adicionados por dose do medicamento (EMA, 2006), como no caso dos comprimidos mastigáveis, onde recomenda-se o uso de edulcorantes não cariogênicos

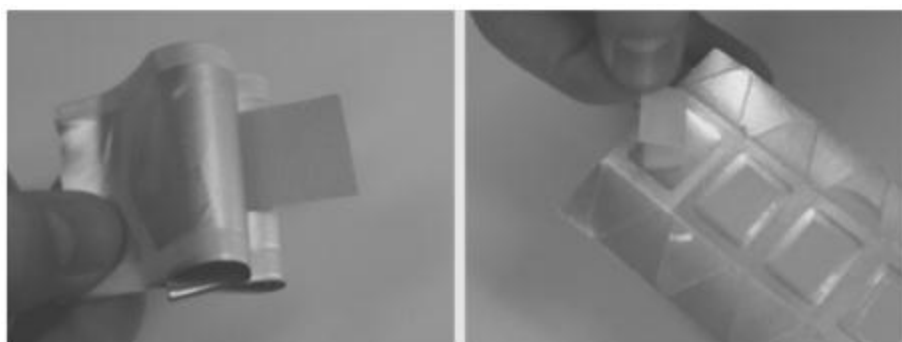
Os comprimidos orodispersíveis têm por característica uma proporção maior de desintegrante o que diminui ou extingue o uso da água como veículo para administração do medicamento. Este fato leva a uma maior aceitabilidade dos pacientes levando a uma farmacoterapia mais efetiva. Os comprimidos orodispersíveis não são passíveis de partição devido à sua fragilidade, sendo necessária a utilização de multidoses em faixas etárias infantis mais avançadas devido a essa característica de rápida desintegração e, em muitos casos, a menor proporção de princípio ativo (BUCK, 2013; WALSH *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de ODTs abrange algumas técnicas, tais como compressão de fármacos microencapsulados, liofilização, compressão direta, moldagem de pastilhas e tecnologia de impressão 3D. Os ODTs liofilizados oferecem desintegração mais rápida quando comparados aos obtidos por compressão, mas carecem de embalagem apropriada a fim de se garantir sua estabilidade. Quando produzidos em uma plataforma 3D, suportam até um grama de fármaco, adquirem característica “esponjosa” e também possuem rápida desintegração (<10 s) (APRECIA, 2018; SHUKLA *et al.*, 2009). Uma limitação da produção desta forma farmacêutica é o elevado custo de produção, tanto do processo quanto das embalagens utilizadas.

As películas orodispersíveis (ODF) são constituídas de matriz polimérica com a finalidade de se desintegrarem rapidamente na boca. Quando comparados aos

comprimidos, possuem a vantagem da flexibilidade de dose, uma vez que se obtém a dose desejada partindo-se o filme no tamanho necessário, aderem à mucosa, evitando sua projeção pela criança após a administração. Entretanto, há maior dificuldade em relação ao mascaramento de sabor e à possibilidade de liberação controlada (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011).

São produzidos pelo método de extrusão a quente (*hot melt extrusion*), eletrofiação ou impressão em jato de tinta, os tamanhos variam de 2 – 9 cm e a espessura de 25 µm a 2 mm, e a quantidade de fármaco é limitada a < 60 - 70 mg. As embalagens podem ser de dose única ou multidoses (Figura 5), porém é necessário embalar cada filme individualmente para evitar sobredose pelo colapamento dos mesmos, além de garantir sua estabilidade (BUANZ *et al.*, 2011; HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011; NAGARAJU *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2009). Os ODFs são fabricados de forma semelhante aos ODTs, mas sem a utilização de agentes desintegrantes (JÓJÁRT *et al.*, 2013; PAULSEN; JOHNSON; COFFEE, 2012).



**Figura 5** - Exemplos de filmes orodispersíveis e alternativas de embalagem de dose única (esquerda) e de dose múltipla (direita).

Fonte: (LOPEZ *et al.*, 2015)

As formulações mastigáveis (comprimidos, pastilhas, gomas), diferentemente das abordadas anteriormente, necessitam da mastigação e/ou sucção para auxiliar na desintegração e, então, liberação do fármaco, não sendo necessário o uso de veículos para a sua administração (MISHRA; SHARMA; SHUKLA, 2009). Estes produtos não podem ser engolidos, existe um tempo de permanência ideal para que ocorra a desintegração, a orientação de uso é para crianças maiores de 6 anos, sendo assim a palatabilidade torna-se fator determinante para aceitação do medicamento, uma vez que o mesmo permanece por maior tempo na cavidade

bucal onde, conseqüentemente, há maior estímulo das papilas gustativas (EMA, 2009). Deve-se ressaltar também que a mastigação é um atributo de grande variabilidade intra e interindividual, o que pode impactar na absorção e biodisponibilidade do fármaco (MISHRA; SHARMA; SHUKLA, 2009).

Alguns exemplos de comprimidos mastigáveis presentes no mercado são analgésicos, vitaminas, antibióticos, anticonvulsivantes. Embora indique uma boa aceitabilidade para crianças acima de 2 anos, a sua administração deve ser supervisionada por um adulto a fim de se garantir a mastigação do medicamento sem que fragmentos do comprimido sejam inalados (MENNELLA; PEPINO; BEAUCHAMP, 2003; PAWAR; KUMAR, 2002).

Os riscos associados a esta via de administração incluem dificuldades de coordenação, risco de asfixia e aspiração em decorrência da falta de cooperação. Além disso há mais dois pontos críticos: o sabor, visto que é necessário um tempo de contato com a mucosa para que o fármaco eficientemente absorvido; e a precisão de dose, já que o medicamento não poderá ser engolido ou cuspidado sem que antes ocorra a absorção (EMA, 2006).

Outra opção que dispensa a água como veículo para administração são as gomas de mascar. Além de serem de fácil transporte, a adição de edulcorantes e aromas mascara possíveis sabores desagradáveis. A liberação de substâncias ativas se dá por meio de agentes solubilizantes, troca iônica, encapsulamento e quantidade de base de goma, atentando-se para o tempo mínimo de mastigação para liberação completa do princípio ativo. Há necessidade de vigilância com relação ao acesso a chicletes terapêuticos uma vez que as gomas de mascar são vistos como produto de confeitaria e apreciadas pelas crianças (EMA, 2006).

Schiele e cols. (2015) demonstraram que o tamanho e o formato são os dois parâmetros mais importantes na limitação da aceitabilidade de formas sólidas orais. Brotherman e cols. (2004) indicaram que acima de 8 mm de diâmetro já há uma notória insatisfação quanto à dificuldade de deglutição, sendo que o tempo de trânsito esofágico varia em relação inversa com o tamanho.

Em relação a deglutição, pode-se dizer que as capsulas são preferidas em relação aos comprimidos (Overgaard et al., 2001). Quando axialmente alongados (prolato), o tempo de trânsito esofágico desse tipo comprimido diminui, além de serem mais fáceis de engolir quando comparados aos que são achatados (oblatos),

considerando-se a administração da mesma dose (Hey et al., 1982; Schiele et al., 2015; et al., 2014).

Em testes comportamentais, mesmo sem explicação mecânica sobre a deglutição, evidencia-se a preferência por formas oblongas. Entretanto, Wilson (2000) observou que comprimidos e capsulas com formato mais alongado tendem a fazer maior adesão e irritação do epitélio esofágico em comparação ao comprimido biconvexo e menos alongado.

Outro estudo realizado por Hey (1982) demonstrou maior facilidade na deglutição de comprimidos ovais revestidos do que os não revestidos, considerando o mesmo volume de água para administração. Ou seja, os pacientes apresentam maior aceitabilidade a comprimidos que possuem revestimento (Liu et al., 2014). Eles interferem na palatabilidade e no olfato, fatores importantes com relação a adesão da farmacoterapia oral em pediatria, utilizando-se, por exemplo, o revestimento *in situ* com géis lubrificantes aromatizados momentos antes da administração do medicamento por via oral (Diamond e Lavalley, 2010).

Um estudo clínico preliminar que avaliou a aceitação de recém-natos a xarope de glicose 15% e um mini comprimido de 2mm de diâmetro, não apresentou diferença significativa sobre aceitabilidade de cada formulação (Klingmann et al., 2015). Nesse sentido, pensando na adequação de dose para crianças, é interessante a avaliação quantitativa da aceitação de sólidos orais (mini comprimidos, granulados, ...) utilizados neste público (Lopez et al., 2015).

Quando avalia-se o desempenho de deglutição na administração de múltiplos comprimidos em crianças, nota-se que a aceitação é dependente do diâmetro do comprimido bem como a idade do paciente, considerando-se a dose unitária (Mistry e Batchelor, 2017; Kluk et al., 2015). Um estudo demonstrou que a administração de um comprimido convencional (diâmetro = 8mm) foi mais facilmente deglutido que 10 mini comprimidos, com a mesma massa (Hayakawa et al. , 2016).

Uma possibilidade que também foi alvo de experimento consistiu na dispersão dos comprimidos em gelatina com sabor (Jagani et al., 2016; e Kluk et al. (2015). Mesmo com a melhora da palatabilidade, houve uma maior ocorrência na mastigação de mini comprimidos (diâmetro= 3mm), e menor aceitabilidade da formulação (Kluk et al., 2015).

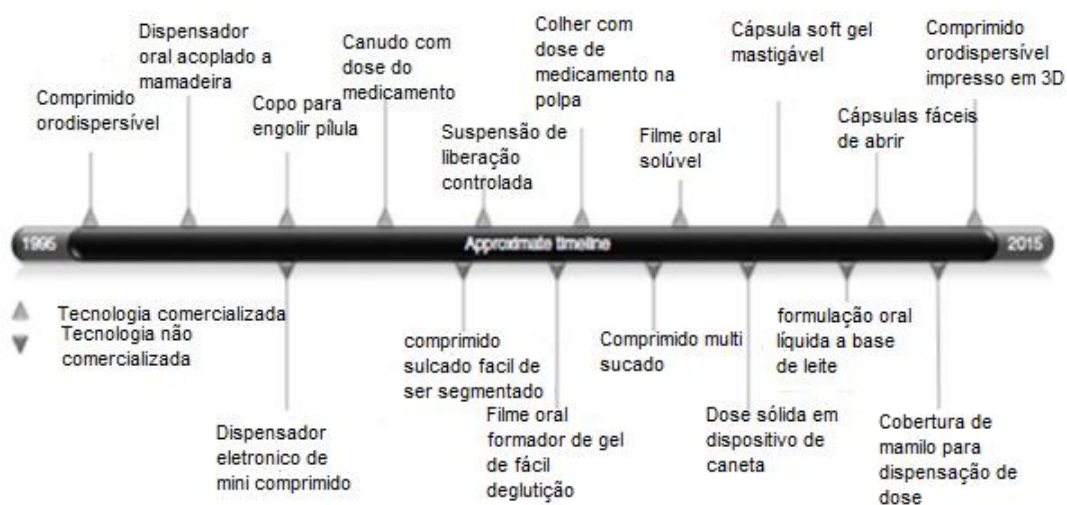
### 6.3.2. Líquidos Orais

A preparação líquida podem ser xaropes, soluções, suspensões, emulsões. São úteis para crianças, desde o nascimento até 8 anos de idade, quando há dificuldade de deglutir comprimidos ou cápsulas. Porém é importante pontuar o volume referente à dose administrada, que difere de acordo com a idade: até 5 mL para crianças menores de 5 anos, e até 10 mL para crianças maiores de 5 anos. Na forma farmacêutica líquida a tolerabilidade varia de acordo com o sabor que ela apresenta, e em alguns casos as gotas orais são mais adequadas devido a possibilidade de diluição em suco e leite - considerando a existência de informações sobre a estabilidade do medicamento neste tipo de veículo - para que facilite a aceitação da medicação (EMA, 2006; WALSH *et al.*, 2011).

As suspensões também são muito efetivas quando se pretende mascarar o sabor ruim da formulação e suporta uma concentração maior de princípio ativo, sendo necessário um volume menor para se alcançar a dose. A orientação quanto à homogeneização da suspensão é fundamental para assegurar a quantidade do fármaco por dose (EMA, 2006).

As preparações líquidas mostram-se mais adequadas a recém-natos e lactentes devido à flexibilidade de dose e à questão da deglutição. Uma das limitações das formulações líquidas é a utilização de múltiplas doses ao longo do dia devido à escassez, neste tipo de formulação, de mecanismos de liberação prolongada (HAZNAR-GARBACZ *et al.*, 2011; MISHRA *et al.*, 2011). Um exemplo deste é a suspensões de liberação prolongada de azitromicina e cloridrato de metilfenidato. A estratégia para melhoria da palatabilidade deste tipo de formulação é a utilização de veículos lipídicos por fornecerem solubilização de fármacos com esta mesma característica, bem como possível mascarar o sabor desagradável (AMROL, 2007; BUCK, 2013; CHILDRESS; SALLEE, 2013; MONTEAGUDO *et al.*, 2014).

Como parte integrante da pesquisa de formas farmacêuticas líquidas é o desenvolvimento de dispositivos de administração (Figura 6), tais como mamadeira acoplada à seringa, chupetas modificadas, e a seringa com a dose exata do medicamento. Entretanto, a utilização destes eleva o custo total do produto (KRAUS *et al.*, 2001; RICHTER, 2015; WALSH *et al.*, 2011).



**Figura 6** - Formulações e dispositivos para administração de medicamentos orais apropriados para crianças que surgiram nas últimas duas décadas. Triângulos acima: formas farmacêuticas e dispositivos comercializados; triângulos abaixo: formas farmacêuticas e dispositivos não comercializados.

Fonte: Modificado de (LOPEZ *et al.*, 2015)

Comparando-se as formulações por via oral líquidas e sólidas, esta maior estabilidade em longo prazo, diminuindo o valor final devido ao baixo custo de fabricação. Ainda sim, mesmo diante dessas afirmativas, a dificuldade de deglutição e a inflexibilidade quanto à dose são os maiores entraves para o uso de sólidos orais em pediatria (SCHIELE *et al.*, 2014). Assim, cabe uma avaliação individual quanto a aceitabilidade das formas farmacêuticas abordadas, a situação clínica na qual o paciente pediátrico se insere, bem como as características de cada medicamento no que tange a estabilidade, para a escolha daquele que seja mais adequado e efetivo ao tratamento da crianças em fase de adoecimento.

#### 6.4 MEDICAMENTOS DE USO RETAL

A biodisponibilidade pode ser variável devido a retenção de supositórios em pacientes pediátricos de menor idade. É uma via útil para se obter um efeito local, como no caso de laxantes e anti-inflamatórios, ou sistêmico, como analgésicos, sedativo, anticonvulsivante. A indicação como terapia em pediatria se dá porque há alguma contraindicação da via oral, como nas situações listadas abaixo (EMA, 2006):

- náuseas e episódios de êmese;

- obstrução do trato gastrointestinal superior;
- sonda nasogástrica ou nasoentérica fechada, em sifonagem ou gavagem;
- broncoaspiração;
- inconsciência;
- diante da necessidade de efeito sistêmico imediato e da dificuldade na punção venosa periférica, como na crise convulsiva (diazepam);
- preparações laxativas (bisacodil, supositório de glicerina);
- preparações anti-inflamatórias (sulfassalazina, prednisolona).

É necessária cooperação do paciente pediátrico para que a preparação retal não seja expelida prematuramente, comprometendo a biodisponibilidade. Ressalta-se que a concordância e a conformidade influenciam na efetividade do tratamento considerando que a via retal pode não ser aceita devido a influências culturais de cuidadores/pais (EMA, 2006).

## 6.5 MEDICAMENTOS DE USO TÓPICO/TRANSDÉRMICO

Durante a infância a epiderme é perfundida e hidratada em maior extensão em relação aos adultos. As substâncias absorvidas através da pele de bebês e crianças pequenas estão mais propensas a alcançar vasos sanguíneos devido a maior superfície corporal em relação ao peso quando comparados a adultos, levando a ocorrência de toxicidade (EMA, 2006).

A eficácia, a segurança local e sistêmica são determinantes nos medicamentos administrados de forma transdérmica em pediatria, bem como as considerações feitas a seguir (EMA, 2006).

- As características de permeação e penetração dos ativos dependem do local da pele a ser administrado e da característica do veículo, que influenciam diretamente na biodisponibilidade tópica e sistêmica.

- A derme de um recém-nato corresponde a cerca de 60% da espessura em comparação a derme já amadurecida, entre 3 a 5 meses após o nascimento.

- Os recém-natos e lactentes possuem a epiderme perfundida e hidratada em menor grau que em adultos.

- Importante correlação entre área de superfície corporal e peso – em bebês pode ser o dobro comparado a adultos. Durante a infância essa correlação se altera.

- A biodisponibilidade de formulações tópicas é baixa, havendo assim grandes variações. Por isso deve-se considerar o aumento da área superficial em relação ao peso das diferentes faixas etárias infantis, adequando-se a dose utilizada.
- Em crianças com idade inferior a 2 anos, deve-se restringir o uso da via tópica de administração.
- Os veículos lipofílicos (por exemplo, parafina) que cobrem o local de aplicação e materiais impermeáveis a água, como fraldas e adesivos, elevam a possibilidade de exposição sistêmica do fármaco.
- Observa-se interferência na perda de água e na termorregulação influenciada pelo veículo utilizado, principalmente em recém-natos. Por isso é necessário avaliar o risco/benefício na escolha da via tópica para este público.
- A taxa de permeação se eleva com a febre e o calor extremo, como em banhos quentes.

Desde a fase pós-natal a criança utiliza a via tópica através de formulações a base de óxido de zinco que tem por objetivo combater a assaduras pela utilização de fraldas. Os medicamentos tópicos são utilizados para tratamento das doenças de pele utilizando-se, por exemplo, em fármacos anti-inflamatórios, anti-histamínicos, antifúngicos, anti-sépticos e analgésicos incorporados em cremes, pomadas, géis, sprays. Através da via tópica obtém-se uma ação local, limitada a região da administração, e minimizando a exposição sistêmica (DELGADO-CHARRO & GUY, 2014).

Devido a presença de áreas de oclusão (pregas e fraldas) e a espessura da pele, é comum o uso de corticosteróides tópicos em crianças. Porém, apenas aqueles considerados de baixa potência são indicados para este público, como a dexametasona e hidrocortisona, por exemplo. A utilização de corticosteroides de potencia mais elevada é avaliada de acordo com o quadro clínico do paciente (HARPER, 1988).

As micoses também são condições patológicas comuns na dermatologia pediátrica. As formulações para esta finalidade no geral são seguras, e tem os imidazóis, como a nistatina, como composto antigo e de ampla utilização (ROCHA *et al.*, 2004).



O tacrolimo é um imunomodulador indicado para tratamento de dermatite atópica, de incidência significativa na infância, podendo ser utilizado em crianças a partir de 2 anos de idade (FREEDBERG *et al.*, 2003)

Existem outras superfícies tópicas como olho, ouvido e nariz, que também são amplamente utilizados em pediatria. No caso das preparações oftálmica, há um cuidado quanto ao seu manejo pois trata-se de uma formulação estéril. (ROCHA *et al.*, 2004).

As crianças são mais suscetíveis a reações adversas sistêmicas relacionadas a esta forma farmacêutica, devido a composição de seu estrato córneo (MCAULEY; TRAYNOR; BROWN, 2014). Quando se pensa numa formulação para a via em questão, deve-se considerar a alteração da microbiota pele pelo uso de antibióticos e antibacterianos tópicos; o direcionamento de fármacos para camadas mais internas da pele; e o uso sistêmico, através dos transdêrmicos.

A via transdêrmica é interessante para administração de medicamentos em crianças, pois além de manter níveis plasmáticos de um fármaco por um longo período, a via transdêrmica não é invasiva, sendo uma opção quando há dificuldades quanto a administração oral de um medicamento (DELGADO-CHARRO & GUY, 2014).

Atualmente há patches de escopolamina, uma mistura eutética de anestésicos locais, cremes corticoides, patches de fentanil para controle da dor em pacientes com neoplasia, patches de metilfenidato para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (MULBERG; SILBER; ANKER, 2009).

Devido as diferenças fisiológicas, é possível que transdêrmicos utilizados em crianças, mesmo em doses menores, não sejam indicados para adultos. A farmacocinética e farmacodinâmica difere para cada grupo etário pediátrico, bem como a de adultos, no que diz respeito a resposta e toxicidade. Fatores limitantes como o tamanho da molécula, carga e polaridade são eliminados como o uso da iontoforese, injetores com e sem microagulhas, por exemplo. A permeação pode ocorrer por vias alternativas como em anexos cutâneos (glândulas sudoríparas, folículos pilosos), sendo importante salientar os riscos de uma difusão passiva de fármacos (TURNER & GUY, 1997)

A superfície da pele tem basicamente a mesma composição entre adultos e bebês a termo, porém há algumas diferenças em relação ao pH, grau de hidratação,

espessura do estrato córneo, descamação e tamanho do corneócito (FLUHR *et al.*, 2010).

A administração de um medicamento por via transdérmica possibilita a menor ocorrência de reações adversas relacionados a concentração plasmática em fármaco com este potencial (DELGADO-CHARRO & GUY, 2014). A criança pode demandar dose inferior, dependendo do fármaco, para que se alcance os níveis terapêuticos. Porém a prescrição *off label* (Quadro 7) é comum nesse tipo de formulação (AGYRALIDES, 2004).

**Quadro 7** - Detalhes de formulações transdérmicas utilizadas em crianças em prescrição off-label.

<b>Fármaco</b>	<b>Área das marcas / conteúdo de drogas / taxa nominal</b>	<b>Usos rotulados e não licenciados</b>
Fentanil	Duragesic DTrans <sup>®</sup> , Duragesic <sup>®</sup> Fencino <sup>®</sup> , Fentalis <sup>®</sup> , Matrifen <sup>®</sup> , Mezolar <sup>®</sup> , Osmanil <sup>®</sup> , Tilofyl <sup>®</sup> , Victanyl <sup>®</sup> e vários genéricos. Faixas Aproximadas: 5 a 42 cm <sup>2</sup> 2.1 a 16.8 mg 12.5 a 100 µg / h	Rótulo: para tratamento de pacientes persistentes, moderados a graves, tolerantes à dor crônica, atualmente recebendo opióides, 2 anos. Uso não licenciado: BNFC: dor crônica grave em 16-18 anos e atualmente não tratada com analgésico opióide forte; embora avisando sobre riscos sérios de depressão respiratória fatal. Informações adicionais: Consulte a rotulagem, BNFC e APhA, para várias advertências relativas ao uso de fentanil e adesivos.
Escopolamina (hioscina)	ScopodermTTS <sup>®</sup> TransdermScopTransderm-V * 2,5 m <sup>2</sup> / 1,5 mg / 1 mg ao longo de 72 h	2,5 m <sup>2</sup> / 1,5 mg / 1 mg acima 72 h Etiqueta: Scopoderm TTS para prevenção de cinetose em movimento ≥10–18 anos Uso não licenciado: BNFC: Secreções respiratórias excessivas: 1 m – 3 y: quarta parte de um adesivo / 72 a 3 a 10 anos: meio adesivo / 72 h e 10 –18 anos: 1 patch / 72 h BNFC: Hipossalivação associada à terapia com clozapina: 10–18 anos: 1 patch / 72 h APhA: Enjoo do movimento: 12 anos: 1 adesivo / 72 h
Clonidine	Catapres TTS <sup>®</sup> -1; -2; -3 3,5; 7,0 e 10,5 cm <sup>2</sup> 2,5; 5,0; 7,5 mg 0,1; 0,2 e 0,3 mg / dia durante uma semana	Etiqueta: segurança e eficácia não estabelecidas em pediatria. Uso não licenciado: APhA: Manejo da hipertensão, TDAH e dor neuropática. Crianças e adolescentes podem ser trocados por via oral após a administração oral. O doseamento transdérmico aproximadamente equivalente à dose diária total pode ser utilizado. Informações adicionais: O patch contém alumínio e deve ser removido antes de ser submetido à ressonância magnética.
Metilfenidato	Daytrana <sup>™</sup> 12,5; 18,75; 28,0 e 37,5 cm <sup>2</sup> 27,5; 41,3, 55; 82,5 mg 1,1; 1,6; 2,2; 3,3 mg / h durante 9 h	Etiqueta: Aprovado pela FDA para tratamento de TDAH em 6 a 17 anos. Informações adicionais: (APhA): O uso prolongado do adesivo (e outras formas de dosagem) não foi adequadamente estudado e deve ser avaliado periodicamente para cada paciente.

Fonte: Adaptado de DELGADO-CHARRO & GUY (2014)

Um fármaco interessante para o uso em pediatria é o fentanil, detalhado no Quadro 7. Ele apresenta uma farmacocinética semelhante em crianças e adultos e é

utilizado para o tratamento da dor. Porém, é importante lembrar que o uso correto do patch é fundamental para o sucesso de um tratamento sem intercorrências. Há relatos de relacionados ao uso de escopolamina transdérmica onde, ao cortar o adesivo para adequação de dose em crianças, verificou-se ocorrência de perturbações visuais, atribuídas a presença do fármaco nos dedos com posterior fricção nos olhos de quem manipulou o medicamento. (GEARY *et al.*, 2012).

As desvantagens do uso desta forma farmacêutica se relacionam com a adesão do *patch* a pele. Ela pode ser afetada pela sudorese, movimento e oleosidade. São necessários cuidados antes da aplicação pois a pele deve estar limpa e seca, atentar-se para o uso de sabonetes, fontes de calor, produtos a base de álcool, na região de aplicação do adesivo. A remoção do transdérmico pode causar dor (COLLINS *et al.*, 1999).

## 6.6 MEDICAMENTOS DE USO PARENTERAL

Há evidências sobre uma redução do fluxo sanguíneo e das contrações musculares em neonatos, porém o aumento da absorção pode ocorrer devido à grande oferta de capilares, quando comparados a pacientes pediátricos mais velhos (EMA, 2006).

## 6.7 MEDICAMENTOS DE USO NASAL/PULMONAR

Embora a congestão e secreção nasal influencie negativamente na absorção, é uma via de administração útil para se alcançar um efeito local, e pode ocasionar efeitos adversos sistêmicos. Os medicamentos administrados por via nasal têm por objetivo o efeito local decorrente da passagem do fármaco pela membrana mucosa e tecidos subjacentes. A exemplo tem-se os descongestionantes tópicos ou anti-inflamatórios utilizados no tratamento da rinite e afecções alérgicas (EMA, 2006).

O desenvolvimento do produto farmacêutico pela via em questão considera as propriedades do fármaco, a anatomia e fisiologia nasal das crianças, e as características de reprodutibilidade e desempenho do dispositivo que depositará a

formulação na cavidade nasal. Além disso, não podem afetar a função da mucosa nasal e cílios (DAWSON; NAHATA, 1991).

Devido a possibilidade de acesso a circulação sistêmica, pode se tornar uma boa alternativa às administrações invasivas, atentando-se para os possíveis efeitos indesejados, irritação, dor e presença de secreção em grande quantidade nas vias nasais. A pré-indução anestésica feita com sulfentanil, midazolam e S-cetamina nasais tem sido de grande aplicabilidade ao paciente pediátrico (LLORENS, 2004; PAWAR; KUMAR, 2002), bem como a analgesia pós-operatória e pós-trauma como a diamorfina nasal. Quando se pretende obter um efeito sistêmico, essa é uma boa via de administração, não invasiva, onde ocorre deposição do fármaco e a absorção através da mucosa pulmonar (EMA, 2006).

## 6.8 INOVAÇÕES NA TERAPIA PEDIÁTRICA

### 6.8.1 Dispositivos para administração de medicamentos em pediatria

Além do uso de flavorizantes e edulcorantes para melhorar a palatabilidade, é possível recorrer a dispositivos que auxiliem a aceitação do medicamentos pelas crianças. Eles devem ser tratados como parte integrante do medicamento, sendo muito úteis no momento da sua administração para otimizar a aceitabilidade. Todavia, é importante ressaltar o seu custo-efetividade, pois este tem impacto direto quanto à acessibilidade do produto. No momento do desenvolvimento, deve-se buscar o equilíbrio entre tecnologias inovadoras e acesso aos pacientes (LOPEZ *et al.*, 2015).

**Quadro 8** - Dispositivos que auxiliam a administração de medicamentos em crianças, já disponíveis no mercado.

<b>Novos dispositivos de drogas</b>	<b>Exemplos de medicamentos administrados com dispositivo de drogas (marca, fabricante)</b>	<b>Propósito de uso</b>
Tetina / chupeta modificada com reservatório carregado de fármaco	Nistatina (Mykundex, Bioglan Giessen, Alemanha)	Entrega constante de fármaco (na cavidade oral) em neonatos / bebês
Colher de dosagem cheia de remédio líquido	Difenidramina (Benadryl, Pfizer Consumer Healthcare, Madison, Nova Jersey)	Medição exata de doses únicas, baixo risco de derrame

**Quadro 8** - Dispositivos que auxiliam a administração de medicamentos em crianças, já disponíveis no mercado. (continuação)

Novos dispositivos de drogas	Exemplos de medicamentos administrados com dispositivo de drogas (marca, fabricante)	Propósito de uso
Colher de dosagem revestidas com partículas (colher de polpa)	Pó de azitromicina para polpa oral (colher de azitromicina predisposta; Sandoz Kundl, Áustria)	Medição exata de doses únicas, baixo risco de derramamento melhora a estabilidade dos medicamentos
Tubo conta-gotas	Gotas de codeína (Paracodina, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL)	Garante uniformidade de dose
Tecnologia de dosagem ( <i>pellets</i> com fármaco)	Micropelotas de claritromicina (Clarosip, Grünenthal GmbH, Aachen, Alemanha)	Melhora a palatabilidade e adesão
Caneta dosadora sólida	Tartarato de carvedilol / metoprolol (modelo de drogas)	Medição exata de doses

Fonte: Retirado de IVANOVSKA *et al.*, 2014

Há também inovações que auxiliam o fornecimento oral de formulações líquidas como mamadeiras modificadas, distribuidores com reservatório para o medicamento (Figura 7), colher com o medicamento de dose única já inserido na mesma (BREITKREUTZ, 2009; BREITKREUTZ; BOOS, 2007; WALSH *et al.*, 2011).



**Figura 7** - Ilustração esquemática do dispositivo de proteção do mamilo (esquerda) e imagem de um protótipo, incluindo inserção de medicamento (direita).

Fonte: (LOPEZ *et al.*, 2015)

Os dispositivos mencionados são tratados como parte do produto por promoverem sua qualidade e aceitabilidade, além de reduzir seu custo, visando sempre o equilíbrio entre as inovações tecnológicas e o acesso ao paciente (KOZAREWICZ, 2014; WENING; BREITKREUTZ, 2011).

### 6.8.2 Avanços na avaliação não-clínica de medicamentos pediátricos

Uma área extremamente importante no que se refere ao uso de medicamentos pediátricos trata-se da avaliação dos mesmos sem que haja necessidade de exposição de crianças. Um dos critérios mais relevantes no desenvolvimento de medicamentos feitos com base nas particularidades desse público é o de facilidade de deglutição. Deglutição pode ser entendida como o transporte em bolo, em um processo rápido e complexo, da cavidade oral para o esôfago sem que haja comprometimento da funcionalidade da via aérea. O processo pode envolver mais de 40 pares de músculos intrínsecos e extrínsecos. E não há métodos clássicos de avaliação de tal parâmetro sem que se haja envolvimento direto dos pacientes. Marconati e cols. (2018), entretanto, propuseram um dispositivo que simula a passagem das formas farmacêuticas pelo esôfago.

### 6.9 EXCIPIENTES EM PEDIATRIA

Uma questão relevante que perpassa a pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas para crianças é a escolha dos excipientes. Atualmente já existem informações sobre àqueles mais bem tolerados em pediatria, porém as orientações ou normas regulamentares sobre dose e gosto de referência, por exemplo, ainda são insuficientes, levando a um aumento do tempo dos estudos toxicológicos quando na fase de desenvolvimento (ZAJICEK *et al.*, 2013). Vista essa necessidade, criou-se um banco de dados sobre informações sobre toxicidade e tolerância sobre os excipientes chamado STEP (*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*) através da parceria entre os EUA e a União Européia.

A escolha dos excipientes é uma etapa crítica no processo de desenvolvimento de uma formulação para uso pediátrico, uma vez que a fisiologia de crianças difere da dos adultos. A exemplo tem-se que neonatos e bebês podem ser incapazes de metabolizar e eliminar um fármaco, ao contrário de um adulto (EMA, 2006). Os excipientes são definidos como substâncias inertes sem atividade farmacológica ou toxicológica. Entretanto, já é sabido que tal conceito é inadequado, pois mesmo em baixas concentrações podem desencadear efeitos indesejáveis por intolerância no organismo (BARACAT *et al.*, 2001). O propilenoglicol é um excipiente

associado mais comumente a reações adversas no sistema nervoso central especialmente em neonatos e crianças; há situações de ototoxicidade, convulsões, hiperosmolaridade e efeitos no sistema cardiovascular (ROWE, 2009). Este fato se dá devido ao prolongamento do tempo de meia-vida (17 horas) comparativamente ao dos adultos (5 horas) (ROWE, 2009). Há relatos de efeitos negativos e fatais quanto ao uso de álcool benzílico em crianças (YOCHANA *et al.*, 2012). Tais reações estão associadas a mecanismos imunológicos, como hipersensibilidade imediata ou tardia, ou a produção de reações anafiláticas e idiossincrasias (AAP, 1997). Verificou-se uma variação entre 0,6% a 18% na incidência de efeitos adversos por medicamentos utilizados em crianças (SANTOS; COELHO, 2004).

É importante destacar que a inclusão de qualquer excipiente presente no medicamento pediátrico exige considerações adicionais sobre a sua segurança (EMA, 2013). O risco em relação à utilização de determinados excipientes farmacêuticos está na imaturidade do sistema metabólico e orgânico (SAGRAVES, 2007), com a elevação da biodisponibilidade pela reduzida eliminação renal. A barreira hematoencefálica de crianças é mais permeável que a de adultos, facilitando a entrada no cérebro de substâncias presentes na formulação, o que eleva a possibilidade de respostas imunológicas como a indução de alergias e reações anafiláticas (BREITKREUTZ; BOOS, 2011).

Em levantamento realizado em uma unidade de saúde em Minas Gerais, foram selecionadas 40 apresentações líquidas orais de diferentes marcas comerciais. Do total das apresentações farmacêuticas analisadas, 31 eram gotas ou soluções orais (77,5%) e nove eram xaropes (22,5%). Notou-se que 77,5% dos medicamentos eram de venda livre. Em 39 (97,5%) apresentações identificou-se a presença de pelo menos um excipiente de risco: 24 continham metilparabeno, 20 propilparabeno, 11 sorbitol, 9 benzoato de sódio, 5 corante (TONAZIO *et al.*, 2011).

A pouca oferta de formas farmacêuticas mais adequadas ao público infantil torna comum a prescrição e manipulação de formulações magistrais, como já mencionado anteriormente. Entretanto, esta alternativa não minimiza a possibilidade de erros de medicação. Observa-se um elevado risco acerca da ocorrência dos erros relacionados a medicamentos magistrais devido ao desconhecimento da biodisponibilidade dos fármacos (após manipulação), incompatibilidades, estabilidade, e dos cálculos necessários para preparo das formulações (NUNN; WILLIAMS, 2005; TAKATA *et al.*, 2008).

KAPITEIN *et al.*(2014) realizaram um estudo de caso ocorrido numa unidade de terapia intensiva pediátrica, onde um paciente do sexo masculino, 15 anos, com quadro de cardiomiopatia hipertrófica, apresentou reação adversa a um excipiente. Alcançou-se este desfecho após observarem a ocorrência de *delirium*, que não fora responsivo a antipsicóticos ou à descontinuação de benzodiazepínicos dos quais fazia uso. Além destes medicamentos, o paciente utilizou esmolol para controle de ritmo cardíaco. Trata-se de um beta bloqueador seletivo, de uso intravenoso contínuo devido à sua curta meia-vida, e que possuía em sua composição propilenoglicol e etanol. Em longo prazo, estes componentes podem acumular-se, levando a possíveis intoxicações. O propilenoglicol, por exemplo, pode levar a sintomas neuropsiquiátricos, e a concentração plasmática presente no paciente era cerca de 4 g/L, bem acima do que é considerado tolerável – 1 a 1,44 g/L. Aplicou-se a escala de probabilidade de reações adversas a fármacos Naranjo, a qual indicou provável relação causal (score 6) entre o propilenoglicol e o *delirium*. Após a decisão clínica de descontinuação do esmolol, o sintoma neuropsiquiátrico relatado cessou.

Há dificuldades na detecção de reações adversas ou fatais vinculadas aos excipientes. Um estudo clínico verificou a relevância do benzoato de sódio em suspensões de amoxicilina com ácido clavulânico, por ser o componente de maior proporção neste tipo de formulação, e sua ligação a reações adversas. Observou-se que pacientes apresentaram alergia ao benzoato de sódio e não ao princípio ativo. Verificou-se também que são distintos os mecanismos patogênicos, bem como a ocorrência de resposta imune. Os excipientes podem não ser os responsáveis pelas reações adversas (Quadro 9), mas serem gatilhos ou fatores agravantes (PACOR *et al.*, 2004).

**Quadro 9** - Reações adversas vinculadas aos conservantes presentes nas formulações.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS PELOS CONSERVANTES DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS					
Reações adversas	Urticária	Angioedema	Asma	Irritação Pulmonar	Hiperatividade
Benzoatos	•	•	•	•	•
Sulfitos	•		•	•	
Parabenos	•	•	•	•	

Fonte: Retirado de STRAUSS, 2015.



Para auxiliar o diagnóstico clínico, STRAUSS e GREEFF (2015) compilaram critérios e elaboraram uma escala (Quadro 10) de avaliação de RAM vinculada ao excipiente de uma formulação. Ela considera a utilização recente ou passada de um medicamento, nenhuma alteração atual na dieta alimentar, e atribui-se uma pontuação a cada resposta positiva. Há um elevado grau de suspeita de que o paciente apresenta uma RAM vinculado ao excipiente caso a pontuação seja maior ou igual a 10 (pontuação máxima = 20), podendo-se confirmar o diagnóstico através de imunoenaios como o teste de ativação de basófilos (TAB), método imunoenzimático para avaliação do leucotrieno C4 (LTC4) após ativação (CAST-ELISA).

**Quadro 10** - Score para identificação de reação adversa vinculada ao excipiente de uma formulação farmacêutica.

"RATING SCALE AND SCORE CARD" PARA DIAGNÓSTICO DE UMA REACÇÃO ADVERSA DE EXCIPIENTE DE MEDICAMENTOS			
	Critério	Score	Total score
1	O tempo entre a ingestão e a reação adversa é inferior a 3 dias	4	
2	Os sintomas parecem piorar com doses repetidas ou aumentar a dose	4	
3	Erupção cutânea: urticária ou eritema ou ambos (máximo de 4)	4	
4	Vias aéreas superiores e sintomas respiratórios (rinite 1, sinusite 1, broncoespasmo 2, tosse 1)	5	
5	Sintomas gastrointestinais (diarréia 1, inchaço 1, cólicas 1)	3	
	<b>Score máximo</b>	20	

Fonte: Retirado de Strauss (2015)

Vale considerar a sensibilidade cruzada entre princípio ativo e excipientes, como, por exemplo, no caso entre aspirina e azo-corantes; pacientes que apresentam alergia a sacarina e aspartame podem desenvolver sensibilidade às sulfonamidas. Assim, a anamnese detalhada por parte dos profissionais que acompanham o paciente torna-se fundamental na identificação do agente causador da reação adversa ou fatal, bem como a utilização de imunoenaios que detectam a presença de componentes alergênicos, além da notificação à farmacovigilância na intenção de prevenir a ocorrência destes eventos (STRAUSS; GREEFF, 2015).

Os corantes presentes nas formulações contribuem muito para o *marketing* do produto, entretanto o uso em pediatria é questionável. A Agência de Normas

Alimentares do Reino Unido relacionou a ocorrência de transtornos comportamentais - como hiperatividade - em crianças com a ingestão de seis corantes distintos: tartrazina, amarelo de quinoleína, amarelo-sol, carmoisina, ponceau 4R e *allura red*, tanto em medicamentos quanto em alimentos. Porém, não foi sugerido nenhum tipo de alteração na legislação pela agência, mesmo diante do dado apresentado (HAYWOOD; GLASS, 2011).

Uma estratégia que evita a exposição de crianças a reações indesejadas pelo uso de uma formulação farmacêutica é a realização de estudos não clínicos de segurança em animais juvenis. Estes estabelecem a exposição a diferentes excipientes, em cada grupo etário pediátrico, pois avalia a toxicidade e sensibilidade específica de cada componente. As informações obtidas nestes ensaios, seja relacionada ao princípio ativo ou aos excipientes, são relevantes no que tange os dizeres de rotulagem do produto farmacêutico (EMA, 2005; FDA, 2006).

Embora haja muitos desafios éticos e científicos (incluindo o bem estar do animal utilizado para pesquisa), as indústrias podem utilizar as orientações propostas pelo EMA, FDA, agência japonesa e, futuramente, do ICH S11, em seus guias que descrevem o desenvolvimento de ensaios não clínicos em animais jovens, para auxiliar, assim, a identificação de possíveis toxicidades, e contribuir para estudos clínicos pediátricos mais seguros (ICH, 2018).

Os dados não clínicos obtidos em testes da formulação possuem caráter predominantemente informativos em relação aos testes isolados. Diante da afirmativa que os efeitos adversos causados por princípios ativos podem ser exacerbados por excipientes, Lau e cols. (2012) realizaram experimentos com camundongos expostos a propilenoglicol, excipiente comum em muitas formulações, e que se encontra em grande quantidade no anticonvulsivante fenobarbital de uso parenteral. Trata-se de um medicamento comumente utilizado na clínica, principalmente em neurologia pediátrica, que já possui intrinsecamente o potencial de induzir apoptose no sistema nervoso central. Os ensaios realizados concluíram que o propilenoglicol contribui para a neurotoxicidade do medicamento mencionado, pois observou-se maior ocorrência de apoptose quando se utilizou a combinação dos agentes (fenobarbital+propilenoglicol), mesmo que em doses subtóxicas (LAU *et al.*, 2012).

Além das evidências científicas, as informações obtidas em ensaios de genotoxicidade, toxicidade de dose repetida e reprodutiva, além do potencial

carcinogênico de um novo excipiente, devem ser analisados individualmente e numa etapa não clínica. Essa avaliação prévia é importante para verificar a sua adequação a faixa etária que se propõe o medicamento de uso pediátrico, na fase de desenvolvimento da formulação farmacêutica (SCHMITT, 2015).

É relevante demonstrar que os eventos tóxicos não ocorrem apenas com medicamentos de uso interno. Conhecendo-se a fisiologia de neonatos e lactentes, onde o extrato córneo possui uma espessura bem inferior ao do adulto, maior conteúdo de água na derme, e maior área superficial em relação ao peso, a aplicação de medicamentos por via tópica também merece atenção. Há inúmeros relatos de reações adversas envolvendo a absorção percutânea de algumas substâncias, devido a difusão facilitada de pequenas moléculas (Quadro 11), e tendo em vista as informações ontogênicas pertinentes a faixa etária (CHOONARA, 1994; RAYNER, 1886).

**Quadro 11** - Mecanismos de reações adversas a medicamentos em pacientes pediátricos.

Mecanismo	Droga	Reação adversa
Absorção Percutânea	Corante anilina	Metaemoglobinemia
	Hexaclorofeno	Neurotoxicidade
	Iodo	Hipotireoidismo
	Alcool	Acidose metabólica
	Nicotina	Nauseas/vômitos

Fonte: Retirado de SAMMONS & CHOONARA, 2016.

Considerando-se as questões que envolvem o crescimento e desenvolvimento infantil, pode-se dizer que a etapa mais crítica em relação a administração de medicamentos em crianças se dá na primeira infância, principalmente em bebês. Um estudo retrospectivo brasileiro realizado por Souza e cols. (2014) descreveu a exposição de neonatos internados em uma unidade de terapia intensiva a excipientes. Dentre os medicamentos prescritos, identificou-se cerca de 9 excipientes nocivos (EN) (ver Quadro 12) e 48 excipientes potencialmente nocivos (EPN) (Quadro 13), dentro de um universo de 86 excipientes no total. Observou-se que 98,7% dos neonatos foram expostos a pelo menos um EN e EPN, e as classes terapêuticas predominantes foram os fármacos utilizados para o trato alimentar e metabolismo, anti-infecciosos de uso sistêmico e para o sistema cardiovascular (SOUZA *et al.*, 2014).

**Quadro 12** - Relação dos excipientes nocivos (EN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal.

<b>Excipiente</b>	<b>Categoria funcional</b>	<b>Formulações</b>	<b>Informações de segurança</b>
Polisorbato 80	Agente dispersante, agente emulsificante, surfactante não iônico, agente solubilizante, agente suspensor e agente umectante	Fenobarbital solução injetável, ibuprofeno suspensão oral, domperidona solução oral; fitomenadiona solução injetável; metadona comprimido e tobramicina solução oftálmica.	Síndrome de E-Ferols-trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão, acidose metabólica
Propilenoglicol	Conservante antimicrobiano, desinfetante, umectante, plastificante, solvente, agente estabilizante e co-solvente miscível em água	Fitomenadiona solução injetável; multivitaminas (sem minerais) solução oral; fenobarbital solução injetável, espironolactona comprimido, fenitoína solução injetável; fenobarbital solução oral e ibuprofeno suspensão oral.	Depressão cutânea, depressão do sistema nervoso central (SNC). Doses elevadas: cardiovasculares, hepáticas, pulmonares, hemorrágicas e toxicidade renal.
Propilarabeno	Conservante antimicrobiano	Metoprolol solução injetável, nistatina suspensão oral, bromoprida solução oral; multivitaminas (sem minerais) solução oral; fentanil solução injetável; sulfato de ferro solução oral; ranitidina xarope e dexametasona solução injetável.	Reações de hipersensibilidade e hiperbilirrubinemia em recém-nascidos
Metilparabeno	Conservante antimicrobiano	Multivitamínicos (com minerais) suspensão oral; ranitidina, xarope, dexametasona solução injetável, metoprolol solução injetável; nistatina, suspensão oral, bromoprida, solução oral, polivitamínicos (sem minerais), solução oral, fentanil, solução injetável e sulfato ferroso, solução oral.	Reações de hipersensibilidade e hiperbilirrubinemia em recém-nascidos
Álcool benzílico	Conservante antimicrobiano, desinfetante e solvente	Heparina, solução injetável	síndrome fototóxica em neonatos de baixo peso ao nascer; hipersensibilidade, neurotoxicidade, cefaléia, vertigem, náusea, vômitos e diarreia; a superexposição pode resultar em depressão do CNS e insuficiência respiratória

**Quadro 12** - Relação dos excipientes nocivos (EN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. (continuação)

Excipiente	Categoria funcional	Formulações	Informações de segurança
Sacarina Sódica	Edulcorante	nistatina, suspensão oral; polivitamínicos (sem minerais) solução oral; domperidona, solução oral, sulfato ferroso solução orais; paracetamol suspensão oral, ranitidina xarope, ibuprofeno suspensão oral, polivitamínicos (com minerais), suspensão oral e bromoprida, ou solução oral	Urticária com prurido e reações de fotossensibilidade
Etanol	Solvente	Fenitoína, solução injetável, paracetamol, suspensão oral, fenobarbital, oralsolução; nistatina, suspensão oral, alprostadil, 500µg pó para injeção e surfactante pulmonar, suspensão na injeção intratraqueal	Depressão do SNC, intoxicação, depressão da ação medular, letargia, amnésia, hipotermia, hipoglicemia, estupor, coma, depressão respiratória e condições cardiovasculares
Benzoato de sódio	Conservante antimicrobiano e lubrificante para comprimidos e cápsulas	Ibuprofeno, suspensão oral, domperidona, solução oral, paracetamol, oralsuspensão e fludrocortisona, comprimido	Risco de hiperbilirrubinaemia em neonatos, acidose metabólica e neurotoxicidade e irritação da pele, olhos, membranas mucosas
Cloreto de benzalconio	Protetor antimicrobiano; anti-séptico; desinfetante, agente solubilizante e agente umectante	Tobramicina, solução oftálmica e fenoterol, solução inalante	irritação e hipersensibilidade e broncoconstrição na asma

Fonte: Retirado de SOUZA *et al.*, 2014

**Quadro 13** - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal.

Excipientes	Nº neonatos	Função	Formulação	Informações de segurança
Hidróxido de Sódio	58	Agente alcalinizante e agente tamponante	Ácido folínico, solução injetável; albumina solução injetável; anfotericina B pó para injeção, dexametasona solução injetável; dobutamina solução injetável; fenitoína, solução injetável; fenobarbital solução injetável; fenobarbital solução oral; fitomenadiona, solução injetável; furosemida solução injetável, micafungina pó para solução injetável, midazolam solução injetável; nistatina suspensão oral; omeprazol, injetável; ranitidina; surfactante suspensão para aplicação traqueal e tobramicina solução oftálmica.	Irritação da pele, olhos, membranas mucosas (concentrações elevadas), pneumonite tóxica; dermatotoxina e disfgia.

**Quadro 13** - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. (continuação)

Excipientes	Nº neonatos	Função	Formulação	Informações de segurança
Citrato de sódio	54	Agente de alquilação, agente tamponante, agente emulsificante e agente sequestrante	Amicacina, solução injetável, solução injectável de dexametasona e solução injectável de fentanil.	Desconforto gastrointestinal ou diarreia; olho e trato respiratório; pode produzir alcalose (altas concentrações)
Bisulfito de sódio	48	Protetores antimicrobianos e antioxidantes	Amicacina, solução injetável, dexametasona, solução injetável, dobutamina, solução injetável e adrenalina, solução injetável.	Reações do tipo hipersensibilidade (broncoespasmo e anafilaxia)
Ácido acético glacial	46	Agente acidificante	Fitomenadiona, solução injetável 10mg / ml	Hipotensão súbita e arritmia (durante a diálise com acetato), irritante para a pele, olhos, nariz e boca
Fenol	46	Protetores antimicrobianos e desinfecção	Fitomenadiona, solução injetável 10mg / ml e multivitaminas (sem minerais), solução injetável	Os efeitos do SNC, hiperbilirrubinemia, nefrotoxicidade, anemia e podem resultar em morte
Acetato de sódio	46	Protetor antimicrobiano; agente tamponante e agente aromatizante, estabilizante.	Fitomenadiona, solução injetável 10mg / ml	O acetato de sódio é venenoso se injetado por via intravenosa, é moderadamente tóxico por ingestão, e é irritante para a pele e olhos
Etilenodiamina	45	Usado como um emulsificante, inibidor de soluções anticongelantes	Aminofilina, solução injetável	Sensibilização da pele; reações de hipersensibilidade; irritação, pele, olhos e sistema respiratório
Fosfato de hidrogênio anidro-sódio (monobásico, dibásico)	32	Agente tamponante e agente sequestrante	Amphotericina B, pó para injeção; hidrocortisona, pó para injetáveis; nistatina, oralsuspensão, ranitidina, solução injetável e ranitidina, xarope	Distúrbios gastrointestinais (GI) incluindo diarreia, náusea, vômito e hiperfosfatemia
Glicerina	29	Conservante antimicrobiano, co-solvente, emoliente; humectante; plastificante; solvente e agente edulcorante	Fenobarbital, solução oral; ibuprofeno, suspensão oral, nistatina, suspensão oral, polivitamínicos (sem minerais), solução oral	Cefaléia, sede, náusea e hiperglicemia, administração parenteral: pressão reductrocial, pode induzir hemólise, hemoglobinúria e insuficiência renal

**Quadro 13** - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. (continuação)

<b>Excipientes</b>	<b>Nº neonatos</b>	<b>Função</b>	<b>Formulação</b>	<b>Informações de segurança</b>
Óleo de rícino de polioxietileno	29	Agente emulsificante, agente solubilizante e agente molhante.	Multivitamínicos (sem minerais)	Reações anafiláticas, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade pulmonar
Fosfato de potássio monobásico	27	Agente de tamponamento ; agente emulsificante; agente sequestrante.	Ranitidina, xarope andranitidina, solução injetável	Diarreia, hiperfosfatemia e hipocalcemia após ingestão
Ácido sulfúrico	23	Agente acidificante	Amicacina solução injetável	Carcinogênicos, sintomas de bronquite em crianças (aerossóis de ácido sulfúrico), a ingestão pode causar lesões graves ou morte
Metabissulfito de sódio	20	Conservante e antioxidante	Bromoprida, solução oral , metamizol, solução injetável , dopamina, solução injetável e paracetamol, oralsuspensão	Gastrirritação, depressão e morte do SNC (região bucal e altas concentrações)
Edetato dissodico	18	Agente quelante	Bromoprida, solução oral , dexametasona, solução injetável , dopamina, solução injetável , fenobarbital, solução injetável ; fenoterol, solução inalatória , hidrocortisona, pó para injeção e nistatina, suspensão oral	Reações inflamatórias locais
Carbonato de sódio	15	Agente de alcalinização; agente de tamponamento	Meropenem solução injetável	Irritação da pele, olhos e membranas mucosas
Lactose	11	Excipiente de comprimido diretamente compressível, veículo para inalação de pó seco, liofilizado, diluente para comprimidos e cápsulas, comprimido e cápsula	Alprostadil, 20-mcg pó para injeção; fludrocortisona, comprimido , hidrocortisona, comprimido , metadona, comprimido , micafungina, pó para injeção , propranolol, comprimido e sildenafil, comprimido	As reações adversas à lactose são, em grande parte, devido à intolerância à lactose (deficiência da enzima benzemelactase intestinal).
Ácido glicólico	10	detergente	Fitomenadiona, solução injetável 2mg / 0.2ml	Pode aumentar as transaminases, a fosfatase alcalina, a gama-glutamil transpeptidase, a albumina e a globulina

**Quadro 13** - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. (continuação)

<b>Excipientes</b>	<b>Nº neonatos</b>	<b>Função</b>	<b>Formulação</b>	<b>Informações de segurança</b>
Lecitina	10	Emoliente, agente emulsificante e solubilizante	Fitomenadiona, solução injetável 2mg / 0,2ml	Irritação ou lesão da mucosa ou irritação do trato gastrointestinal
Ciclamato de sódio	9	Edulcorante	Ibuprofeno, suspensão oral , paracetamol, suspensão oral , sulfato ferroso, orais solução	Dermatite Fotossensível
Manitol	8	Diluyente; plastificante; agente edulcorante; diluyente de comprimidos e cápsulas	Omeprazol em pó para injeção	Efeitos laxantes e reações de hipersensibilidade
Desoxicolato de sódio	7	Detergente	Anfotericina B pó para injeção	Queda da pressão arterial, bradicardia, icterícia, hiperatividade muscular esquelética, espasmos, espasmos e lise dos glóbulos vermelhos e brancos
Estearato de magnésio	5	Lubrificante de cápsulas e comprimidos	Espironolactona, comprimido , fludrocortisona, comprimido ; hidrocortizida, comprimido , metadona, comprimido , propranolol, comprimido e sildenafil, comprimido	Efeito laxante ou irritação da mucosa (grandes quantidades)
Hipromelose	5	Agente de suspensão, agente de liberação sustentada;	Espironolactona, comprimido , multivitamínico (com minerais), suspensão oral , sildenafil, comprimido	Efeito laxativo
Ácido bórico	4	Preservativo antimicrobiano , agente tamponante	Tobramicina, solução oftálmica	Efeitos no SNC (convulsões, delirium e coma); irritação na pele, olhos e trato respiratório
Bicarbonato de sódio	4	Agente alcalinizante	Albumina solução injetável	Irritante para a pele e para os olhos, pode causar alcalose se ingerido em grandes quantidades
Caprilato sódico	4	Usado para fracionamento de plasma sanguíneo	Albumina, solução injetável	Irritante para a pele e para os olhos; mutação
Tartarazina	4	Corante	Paracetamol suspensão oral	Reações de hipersensibilidade
Dióxido de titânio	4	corante	Espironolactona comprimido; sildenafil comprimido	Possivelmente carcinogênico, irritante da pele e fibrinogênio



**Quadro 13** - Relação dos excipientes potencialmente nocivos (EPN) encontrados nas formulações farmacêuticas administradas na UTI neonatal. (continuação)

<b>Excipientes</b>	<b>Nº neonatos</b>	<b>Função</b>	<b>Formulação</b>	<b>Informações de segurança</b>
Polietilenoglicol	4	Base de pomada; plastificante; solvente; base de supositório e lubrificante de cápsulas e comprimidos	Paracetamol suspensão oral	Reações de Hipersensibilidade Hiperosmolaridade, acidose metabólica e insuficiência renal em pacientes com queimaduras

Fonte: Retirado de SOUZA *et al.*, 2014

Mesmo diante do exposto, é importante ressaltar que em muitas formulações os excipientes são de suma necessidade, não apenas do ponto de vista econômico, mas também em relação a sua estabilidade. Algumas ações como a limitação do percentual de determinados componentes e/ou disponibilizar a informação quantitativa de excipientes com risco em potencial ao público infantil poderiam minimizar a ocorrência de danos aos mesmos (SOUZA *et al.*, 2014).

O uso de edulcorantes também deve ser criteriosamente avaliado pois, embora constitua uma estratégia para melhorar a palatabilidade de formulações pediátricas, o pode não ser a melhor a melhor opção para recém-natos devido a escassez de dados sobre segurança do seu uso. A exemplo tem-se a sacarina sódica pode levar a reações de hipersensibilidade e o sorbitol que possui ação laxativa (FABIANO; MAMELI; ZUCCOTTI, 2011; ROWE, 2009).

Ao se observar os Quadros 11 e 12 contendo dados sobre os componentes das formulações comumente utilizadas em pediatria, nota-se que é possível encontrar informações referentes aos excipientes no que diz respeito à toxicidade dos mesmos quando utilizados em crianças. Entretanto, muitas substâncias comumente utilizadas nas formulações consideradas mais adequadas, independente da forma farmacêutica, não possuem informações de uso em crianças.

Um estudo transversal realizado numa cidade do Sul do Brasil, com amostra constituída por 687 crianças de 0 a 6 anos demonstrou que os medicamentos mais utilizados em pediatria são os indicados para o trato respiratório dentre eles anti-histamínicos e expectorantes, analgésicos, anti-inflamatórios (MORAES *et al.*, 2013). Muitos medicamentos pertencentes a estas classes são Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), o que chama mais atenção sobre a segurança das formulações com rotulagem pediátrica.

Observando-se a bula de alguns medicamentos amplamente comercializados e que pertencem ao grupo dos mais utilizados por crianças, a saber : Allegra (Cloridrato de Fexofenadina) - suspensão oral; Tylenol (paracetamol) - suspensão oral bebe e criança, AAS infantil (ácido acetil salicilico) – comprimido, Fluimicil (acetilcisteína) – xarope, Alivium (ibuprofeno) - suspensão gotas , nota-se a presença de excipientes sabidamente tóxicos para este grupo. Na formulação do Allegra -suspensão oral, Tylenol bebe e Tylenol criança, Fluimicil xarope, e Alivium suspensão gotas, consta a presença de propilenoglicol; Allegra – suspensão oral contém sacarose, um açúcar com potencial cariogênico; o Tylenol bebe e criança possui corante em sua formulação, que pode levar a possíveis reações alérgicas e xarope de frutose, outro açúcar com potencial cariogênico.

Os medicamentos brasileiros que possuem rótulo pediátrico, e obedecem a RDC nº 98/2016 e RDC nº 71/2009, esta como única legislação que dita uma regra para medicamentos de uso infantil. Nela consta em seu artigo 5, paragrafo VIII:

“A restrição de uso por faixa etária, na face principal, incluindo a frase, em caixa alta, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE\_\_\_", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE \_\_\_\_", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro.”

O registro de medicamentos está condicionado ao disposto na lei 6.360, de 23 de setembro de 1976. Em seu artigo 16, no parágrafo II, ela dita que “*o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias*”; e segue, no parágrafo III, dizendo que “*tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários*”. Sendo assim, verificando-se as informações fornecidas pelo fabricante, todos os produtos apresentavam os resultados referentes aos estudos clínicos pediátricos descritos na bula para profissionais de saúde, disponível no sitio eletrônico da ANVISA.

Na RDC nº200/2017, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, o registro de nova forma farmacêutica, nova concentração e nova via de administração obedecem as

mesmas regulamentações, como descrito em seu capítulo V, seção III, onde dita que, dentre outros documentos, faz-se necessário apresentar justificativa técnica para tal, bem como resultado dos ensaios clínicos de fase III, e os de fase I e II quando aplicáveis. Além disso, no artigo 32, parágrafo 2º ela determina que “*em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância*”. Embora não seja específica para medicamentos de uso pediátrico, as regras citadas se aplicam dentro do contexto, uma vez que a adaptação de forma farmacêutica constitui um fator relevante de adesão a farmacoterapia por crianças. Ainda sim, acrescentar um capítulo para tratar da temática pediátrica é fundamental para orientação ao setor regulado.

Na Europa, o licenciamento de medicamentos pediátrico, com rotulagem específica ocorre de forma distinta. A regulamentação do EMA EC nº 1901/2006 elenca normas sobre os medicamentos utilizados em crianças, baseando-se na obrigatoriedade da análise do potencial uso pediátrico na fase inicial de desenvolvimento de um produto, além do estabelecimento de um programa de investigação e desenvolvimento pediátrico entre a empresa e a EMA. Caso a empresa não aceite a parceria, a agência pode bloquear introdução do medicamento para uso adulto no mercado. No entanto, caso exista o interesse e as documentações forneçam informações suficientes para concessão do licenciamento para o uso pediátrico, há uma extensão do certificado de proteção suplementar de 6 meses; para medicamentos órfãos adiciona-se 2 anos de exclusividade de mercado

Outra estratégia de fomento ofertada pela EMA é a autorização de *marketing* pediátrico que compõe a indicação e formulação indicados especificamente para o público infantil. Sua solicitação é feita no caso de medicamentos já autorizados; ao caducar o certificado de proteção suplementar; ou quando for desenvolvido exclusivamente para crianças. A EMA também disponibiliza as empresas o suporte científico e o compartilhamento de dados através da formação de uma rede composta pelos centros de pesquisa em pediatria, de forma que as informações dos estudos clínicos são armazenados e disponibilizados numa base de dados pública.

O acompanhamento pós comercialização dos medicamentos pediátricos autorizados pelo EMA se dá nos casos onde é solicitada autorização para comercialização do medicamento com indicação pediátrica; inclusão de indicação pediátrica para um medicamento licenciado para uso adulto; e pedidos de

autorização de introdução para o uso pediátrico. O mesmo regulamento fala da descontinuação de um medicamento para o público em questão, onde o titular da autorização pode transferi-la a terceiros, com toda documentação pertinente das fases não clínica e clínica contida no dossiê do produto.

O FDA fornece apoio financeiro e 6 meses adicionais de exclusividade de mercado para empresas que realizam os ensaios clínicos em crianças. O *Pediatric Research Equity Act* (PREA) permite o FDA avaliar uma solicitação de registro quanto a possibilidade de ensaios em pediatria. No EMA, quando há essa possibilidade, a realização do ensaio torna-se mandatória para adquirir o licenciamento também para adultos, ou seja, a agência pode bloquear o licenciamento para esta indicação caso não seja realizado o plano de investigação pediátrica.

Ainda sobre as informações dos medicamentos comercializados no Brasil, a bula do ácido acetilsalicílico (AAS) infantil também incluía informações de precaução de uso devido a presença do corante amarelo tartrazina na formulação, que poderia levar a reações de caráter alérgico, tais como asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido salicílico. Porém, esta informação não foi encontrada na embalagem secundária como previsto no artigo 7, da RDC nº 71/2009, que diz “*no caso de contraindicação, precaução ou advertência para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, devem-se incluir, em negrito, as frases de advertências previstas em norma específica*” e a RDC nº 60/2010, que contém em seu anexo uma lista de substâncias que necessitam de frase de alerta, dentre elas os corantes, com a seguinte informação: “*Atenção: Este medicamento contém o(s) corante(s) \_\_\_\_\_ (informar o(s) corante(s) de acordo com a DCB) que pode(m), eventualmente, causar reações alérgicas.*” Ainda nessa legislação, no artigo 8, ela determina que “*as frases de alerta para rotulagens devem se apresentar na embalagem secundária, com dimensões que permitam fácil leitura e em negrito ou caixa alta*”, e em parágrafo 1, diz que “*no caso de medicamentos dispensados apenas em embalagens primárias, as advertências devem constar também na embalagem primária*”. A ausência dessas informações pode ocasionar prejuízos a saúde da criança que faz uso do medicamento.

A respeito da restrição de idade para uso do medicamento, apenas o Allegra não possui no rótulo a restrição de idade descrita na bula “*Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos para rinite alérgica sazonal e menores de 6*

*meses para urticária idiopática crônica*". Tratando-se de Medicamentos Isentos de Prescrição, a falta de informações como estas pode elevar eventos relacionados a toxicidade tanto a características intrínsecas do fármaco e de seus excipientes, quanto ao uso inadequado devido a interpretação equivocada de dose e/ou do seu intervalo.

A lactose, utilizada como diluente e edulcorante, pode levar, entre outros sintomas, a diarreia, flatulência, dor abdominal e mal-estar em pacientes com deficiência da lactase. Entretanto, a sensibilidade a lactose é variável entre os indivíduos que possuem tolerância a mesma. Sintomas mais críticos ocorrem em lactentes e escolares, onde pode haver desidratação, diarreia prolongada grave e acidose metabólica, que são complicações graves, levando ao risco de morte. (BADAWY; WILLIAMS; GILBERT, 1999; DU; HOAG, 2001; KIBBE, 2000).

O proprilenoglicol já é descrito como um potencial causador de eventos tóxicos em neonatos e crianças, sendo comparado aos malefícios que o etanol pode acarretar neste mesmo público. As reações são mais evidenciadas no sistema nervoso central (ARULANANTHAM; GENEL, 1978; MACDONALD *et al.*, 1987; MARTIN; FINBERG, 1970), outras ocorrem de forma mais isolada, como ototoxicidade (MORIZONO; JOHNSTONE, 1975), efeitos cardiovasculares e convulsão; em pacientes com comprometimento renal, também pode ocorrer a hiperosmolaridade e acidose láctica (FLIGNER *et al.*, 1985).

O uso do benzoato de sódio em formulações pediátricas também é controverso, uma vez que pode induzir reações não imunológicas como as urticárias de contato. (NAIR, 2001). Esta presente em formulações como Tylenol bebe e criança, e o Alivium suspensão gotas. Mesmo sendo utilizado em alguns distúrbios metabólicos neonatais, há uma restrição com relação ao uso de cafeína injetável e benzoato de sódio em recém-natos (EDWARDS; VOEGELI, 1984). Em faixas etárias maiores, notou-se pelos pais uma alteração no comportamento em crianças de 3 anos (BATEMAN *et al.*, 2004).

Os corantes estão presentes em muitas formulações avaliadas e, de forma geral são utilizados para melhor a aceitação pelas crianças e por questões de *marketing* pois eles influenciam a percepção de sabor do indivíduo (PRADO; GODOY, 2003). Os corantes artificiais são mais utilizados pela indústria por serem mais estáveis, de menor custo e de mais fácil padronização da cor, quando comparados aos corantes naturais (STEVENS *et al.*, 2014). Um estudo realizado na

Inglaterra, em 2007, demonstrou reações vinculadas ao uso de corantes pelas crianças: um grupo recebia um coquetel de corantes alimentares e outro recebeu placebo. Observou-se que determinados corantes provocaram déficit de atenção e hiperatividade nas crianças do estudo (CAROCHO *et al.*, 2014).

Outros excipientes que merecem atenção são os superdesintegrantes presentes nas formulações dispersíveis e orodispersíveis. Estes são compostos mais sofisticados que, no geral, pretendem melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade do princípio ativo. No que diz respeito a formulação em si, há benefícios quanto a compressibilidade, dissolução, desintegração, fluidez, higroscopicidade, palatabilidade e geração de partículas. É importante que tais formas farmacêuticas sejam capazes de dispersar e dissolver na boca rapidamente, sem que haja resíduos, que sejam palatáveis, e que não haja prejuízos quanto à dose devido a alterações de umidade e temperatura. (NADAVADEKAR; KOLIYOTE, 2014).

Existem vários superdesintegrantes disponíveis no mercado, com composições distintas (Quadro 14).

**Quadro 14** - Relação de componentes dos superdesintegrantes.

<b>Excipiente</b>	<b>Composição</b>
Pharmburst	Misturas coprocessadas de manitol, amido, crospovidona, croscarmelose de sódio, sílica coloidal e sílica.
Ludiflash	Misturas coprocessadas de 90% de manitol, 5% de Kollidon CL-SF (crospovidona), 5% de Kollicoat SR 30D (acetato de polivinila)
F-Melt	Misturas coprocessadas de manitol, xilitol, sulfato de cálcio, crospovidona e Mangesium Aluminometasillicate.

Fonte: Retirado de NADAVADEKAR& KOLIYOTE(2014)

De forma geral, os componentes das formulações acima não oferecem risco quanto ao uso em formulações farmacêuticas, segundo informações obtidas no Handbook of Pharmaceutical Excipients (ROWE *et al.*, 2009). Sendo assim, tornam-se componentes mais seguros quando se pensa em desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico.

Diante do exposto, considerando-se que são vários fatores descritos e que devem ser considerados quando se pensa no desenvolvimento de um medicamento de uso infantil, e observando-se os instrumentos legais aplicados pela FDA, da EMA

e ANVISA, constata-se claramente que o Brasil não dispõe de legislação que fomenta de forma efetiva a pesquisa e desenvolvimento de formulações pediátricas. Estas são citadas dentro de um contexto geral sobre uma temática, como por exemplo no caso da RDC n.º 71/2009 que trata da rotulagem de todos os medicamentos, e faz menção aos rótulos das formulações voltadas ao público infantil. A elaboração de regras relacionadas aos medicamentos pediátricos pela agência sanitária promove não apenas o fortalecimento da política de medicamentos no âmbito nacional, mas também impacta diretamente na acessibilidade, disponibilidade e uso racional dos mesmos.

Um levantamento realizado pela EMA sobre as regulamentações mencionadas demonstrou o impacto positivo das mesmas, uma vez que no período de 2007 a 2016 foram licenciados cerca de 260 novos medicamentos para uso em crianças; em 2017 mais de 1000 PIP (Plano de Investigação Pediátrica). Este mesmo levantamento destacou que os medicamentos pediátricos não são disponibilizados de imediato aos pacientes devido a hábitos de prescrição médica (em prescrever medicamentos não licenciados), mas este perfil está gradativamente se modificando (COMISSÃO EUROPEIA. 2017).

Embora seja uma boa estratégia para diminuição dos medicamentos *off label*, transformando-os em licenciados, o PUMA até 2017 concedeu apenas 3 autorizações desde sua criação. É possível observar também que as pesquisas em pediatria embarcam na pesquisa de medicamentos de interesse em adultos.

O FDA possui regulamentações semelhantes ao EMA, entretanto, no que diz respeito ao licenciamento para uso pediátrico, o PIP é executado mediante a resultados dos estudos clínicos de fase 2, como previsto no FDASIA. A implementação dos dispositivos legais BPCA, PREA e FDASIA levou a mais de 600 alterações de rotulagem, com a adição de informações pediátricas. A avaliação realizada pelo EMA permite que o estudo clínico em crianças ocorra ainda em fase 1.

## 7 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou, de forma geral, a complexidade que envolve a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico. As iniciativas do ponto de vista regulatório observadas na Europa e nos EUA já indicaram um aumento no quantitativo de formulações com informações pediátricas, de ensaios clínicos, de formas farmacêuticas mais apropriadas ao público infantil. Entretanto, somente a longo prazo será possível avaliar o impacto real que o estabelecimento dos instrumentos legais causou tanto no contexto econômico quanto na prática clínica.

Foi possível também salientar que o melhor medicamento para uma criança deve respeitar a situação clínica na qual está inserida. Em linhas gerais, a via oral ganha destaque, tendo os comprimidos dispersíveis e orodispersíveis como formas farmacêuticas preferenciais quando comparadas às outras. Porém há casos onde estas podem não ser as mais efetivas, levando ao uso de outras formas, como adesivos (*patches*), líquidos orais ou mesmo as formas injetáveis.

A aceitação do medicamento pelo infante é determinante para o sucesso do tratamento. Utilizar estratégias para melhoria da palatabilidade, redução do tamanho das formas sólidas orais e uso de dispositivos para administração das formulações são fatores que contribuem para a adesão da farmacoterapia e tornam mais humanizado o ato de medicar. Em outras palavras, a maior disponibilidade de formas farmacêuticas infantis reflete de forma positiva na clínica auxiliando prescritores numa terapêutica efetiva e contribuindo para o uso racional de medicamentos pediátricos.

O mercado pediátrico ainda ocupa uma parcela pequena do mercado farmacêutico. No entanto, as formulações voltadas para crianças beneficiam outros nichos, como pacientes geriátricos e portadores de transtornos mentais, uma vez que a deglutição também é uma problemática destes grupos.

Há muitas dificuldades quanto à regulação destes produtos pelas entidades sanitárias. Porém, as iniciativas do FDA e EMA devem ser consideradas, principalmente no Brasil, onde não existe legislação específica para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para crianças e onde o quantitativo de ensaios clínicos é muito inferior ao perfil mundial. Assim, faz-se necessária a elaboração de



instrumentos legais nacionais quanto a essa temática para salvaguardar os direitos da criança em receber um tratamento de qualidade, eficaz e seguro.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. “Inactive” ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). **Pediatrics**, v. 99, n. 2, p. 268–278, fev. 1997.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Periodic Survey #44 Patient Compliance with Prescription Regimens**. Disponível em: <[https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Research/Pages/PS44\\_Executive\\_Summary\\_PatientCompliancewithPrescriptionRegimens.aspx](https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Research/Pages/PS44_Executive_Summary_PatientCompliancewithPrescriptionRegimens.aspx)>. Acesso em: 7 dez. 2018.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Drugs, “Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations.” **Pediatrics**, v.95, n.2, p. 286-294, 1995.

ABDUL, S.; CHANDEWAR, A. V.; JAISWAL, S. B. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 147, n. 1, p. 2–16, 1 out. 2010.

ABDULLA, S.; SAGARA, I.; BORRMANN, S.; D'ALESSANDRO, U.; GONZÁLEZ, R.; HAMEL, M.; OGUTU, B.; MÅRTENSSON, A.; LYIMO, J.; MAIGA, H.; SASI, P.; NAHUM, A.; BASSAT, Q.; JUMA, E.; OTIENO, L.; BJÖRKMAN, A.; BECK, H. P.; ANDRIANO, K.; COUSIN, M.; LEFÈVRE, G.; UBBEN, D.; PREMJI, Z. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. **Lancet (London, England)**, v. 372, n. 9652, p. 1819–1827, 22 nov. 2008.

ALEKSOVSKI, A.; DREU, R.; GAŠPERLIN, M.; PLANINŠEK, O. Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 1, p. 65–84, jan. 2015.

ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8ª ed. Editora Artmed. 2007.

AMROL, D. Single-dose azithromycin microsphere formulation: a novel delivery system for antibiotics. **International Journal of Nanomedicine**, v. 2, n. 1, p. 9–12, 2007.

APRECIA. **ZipDose Technology**. Disponível em: <<https://www.aprecia.com/technology/zipdose>>. Acesso em: 26 fev. 2019.

ARULANANTHAM, K.; GENEL, M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. **The Journal of Pediatrics**, v. 93, n. 3, p. 515–516, set. 1978.

BADAWY, S. I.; WILLIAMS, R. C.; GILBERT, D. L. Effect of different acids on solid-state stability of an ester prodrug of a IIb/IIIa glycoprotein receptor antagonist. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 4, n. 3, p. 325–331, ago. 1999.

BALAKRISHNAN, K.; GRIEVE, J.; TORDOFF, J.; NORRIS, P.; REITH, D. Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, n. 9, p. 1038–1043, set. 2006.

BELELA, A. S. C.; PEDREIRA, M. L. G.; PETERLINI, M. A. S. Erros de medicação em pediatria. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.l.], v. 64, n. 3, p. 563-569, 2011.

BARACAT, M. M.; NERY, M. M. R.; GOUVEIA, E. F.; MANEGUELLI, L.; HIZUKA, S. M.; MAMPRIM, C. M. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 19, 15 jul. 2001.

BATCHELOR, H. K.; MARRIOTT, J. F. Formulations for children: problems and solutions. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 405–418, mar. 2015.

BATEMAN, B.; WARNER, J. O.; HUTCHINSON, E.; DEAN, T.; ROWLANDSON, P.; GANT, C.; GRUNDY, J.; FITZGERALD, C.; STEVENSON, J. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 89, n. 6, p. 506–511, jun. 2004.

BORGES, A. P. *et al.* Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 425-431, 2013.

BOUFFARD, J.; DUMONT, H.; BERTRAND, F.; LEGROS, R. Optimization and scale-up of a fluid bed tangential spray rotogranulation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 335, n. 1–2, p. 54–62, 20 abr. 2007.

BRASIL. Portaria nº 3.916 de 30 de Outubro de 1998. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF. 30 out. 1998.

BRASIL. **Estatuto da criança e do adolescente**. 3. ed. Brasília: Editora MS, 2008.

BRASIL. **Formulário terapêutico nacional 2010: RENAME 2010**. 2. ed. Brasília: Editora MS, 2010.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Portaria nº 62 de 15 de Outubro de 2015. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF. 15 out. 2015.

BREITKREUTZ, J. Arzneiformen für Kinder. Nach der EU-Reform. **Pharmazie in unserer Zeit**, v. 38, n. 1, p. 30–37, 2009.

BREITKREUTZ, J.; BOOS, J. Paediatric and geriatric drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 4, n. 1, p. 37–45, jan. 2007.

BREITKREUTZ, J.; BOOS, J. Drug Delivery and Formulations. In: **Pediatric Clinical Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology**. Berlin: Springer, 2011. v. 205p. 91–107.

BROTHERMAN, D.P., BAYRAKTAROGLU, T.O., GAROFALO, R.J., Comparison of ease of swallowing of dietary supplement products for age-related eye disease. **Journal of the American Pharmacists Association**, v.44, n.5, p.587–593, 2004.

BUANZ, A. B. M. SAUNDERS, M. H.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. **Pharmaceutical Research**, v. 28, n. 10, p. 2386–2392, out. 2011.

BUCK, M. L. Alternative Forms of Oral Drug Delivery for Pediatric Patients. **PEDIATRIC PHARMACOTHERAPY**, v. 19, n. 3, p. 4, 2013.

CALDWELL, P. H. MURPHY, S. B.; BUTOW, P. N.; CRAIG, J. C. Clinical trials in children. **The Lancet**, v. 364, n. 9436, p. 803–811, 28 ago. 2004.

CAROCHO, M.; BARREIRO, M. F.; MORALES, P.; FERREIRA, I. C. F. R. Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 13, n. 4, p. 377–399, 2014.

CARVALHO, C. G.; RIBEIRO, M. R.; BONILHA, M. M.; FERNANDES, M.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 465–470, dez. 2012.

CHAOUY, A. E.; GIESENFELD, A.; ZIEGLER, O., Médicaments et nutrition entérale: audit sur la galénique, le pilage et le mode d'administration, **Revista de nutrição clínica e metabolismo**, v. 21, p. 115–119, 2007.

CHILDRESS, A.; SALLEE, F. R. The use of methylphenidate hydrochloride extended-release oral suspension for the treatment of ADHD. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 13, n. 9, p. 979–988, set. 2013.

CHOONARA, I. Percutaneous drug absorption and administration. **Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal edition**, v. 71, n. 2, p. F73–F74, set. 1994.

CHOONARA, I.; CONROY, S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. **Drug Safety**, v. 25, n. 1, p. 1–5, 2002.

CONTI, M.A., ALDELINO, C.,A., LEITE, L.,B., VASCONCELOS, S.,B., Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado, **Boletim Farmacoterapeutica**, v. XII, n. 04–05, p.1–6, 2007 .

CORRÊA, A. R. M. Infância e patologização: crianças sob controle. **Revista Brasileira de Psicodrama**, v. 18, n. 2, p. 97–106, 2010.

CORRIGAN, D. O.; HEALY, A. M.; CORRIGAN, O. I. Preparation and release of salbutamol from chitosan and chitosan co-spray dried compacts and multiparticulates. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 62, n. 3, p. 295–305, abr. 2006.

DAWSON, L. M.; NAHATA, M. C. Guidelines for Compounding Oral Medications for Pediatric Patients. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 7, n. 5, p. 168–175, 1 set. 1991.

DELGADO-CHARRO, M. B.; GUY, R. H. Effective use of transdermal drug delivery in children. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 73, p. 63–82, jun. 2014.

DIAMOND, S., LAVALLEE, D.C., Experience with a pill-swallowing enhancement aid, **Clinical Pediatrics**, v. 49, n.4, p.391–393, 2010.

DU, J.; HOAG, S. W. The influence of excipients on the stability of the moisture sensitive drugs aspirin and niacinamide: comparison of tablets containing lactose monohydrate with tablets containing anhydrous lactose. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 6, n. 2, p. 159–166, 2001.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em Pediatria. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 39, p. 17–22, 2008.

EDWARDS, R. C.; VOEGELI, C. J. Inadvisability of using caffeine and sodium benzoate in neonates. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 41, n. 4, p. 658, 660, abr. 1984.

EMA. **Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Pharmaceuticals for Paediatric Indications**, 2005. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-need-non-clinical-testing-juvenile-animals-pharmaceuticals-paediatric-indications\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-need-non-clinical-testing-juvenile-animals-pharmaceuticals-paediatric-indications_en.pdf)>. Acesso em: 18 set. 2017

EMA. **Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population**. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)>. Acesso em: 2 out. 2017.

EMA. **General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation**. In: 5-YEAR REPORT TO THE EUROPEAN COMMISSION. London, 8 jul. 2012. Disponível em:

<[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2012-09\\_pediatic\\_report-annex1-2\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf)>. Acesso em: 18 fev. 2019

EMA. **Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use.** Disponível em:

<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf)>. Acesso em: 18 set. 2017.

EMA. **Clinical Investigation of Medical Products in the paediatric population.**

Disponível em:

<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/10/WC500214185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/10/WC500214185.pdf)>. Acesso em: 18 set. 2017.

FABIANO, V.; MAMELI, C.; ZUCCOTTI, G. V. Paediatric pharmacology: remember the excipients. **Pharmacological Research**, v. 63, n. 5, p. 362–365, maio 2011.

FDA. **Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products.** Rockville, MD, fev. 2006. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079247.pdf>>. Acesso em: 26 fev. 2019.

FDA. Size of Beads in Drug Products Labeled for Sprinkle. p. 7, 2012.

FDA. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans Guidance for Industry. **Food and Drug Administration**, p. 23, 2016.

FERNANDEZ, E.; PEREZ, R.; HERNANDEZ, A.; TEJADA, P.; ARTETA, M.; RAMOS, J. T. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 1, p. 53–72, 7 fev. 2011.

FERRACINI, F. T.; FILHO, W. M. B.; ALMEIDA, S. M. DE. **Atenção à Prescrição Médica**. 1. ed. [s.l.] Atheneu, 2014.

FIELDS, J., GO, J.T., SCHULZE, K.S., Pill properties that cause dysphagia and treatment failure, **Current therapeutic research, clinical and experimental**, v. 77, p. 79–82, 2015.

FIGUEROA, C. E.; BOSE, S. Spray granulation: importance of process parameters on in vitro and in vivo behavior of dried nanosuspensions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 85, n. 3 Pt B, p. 1046–1055, nov. 2013.

FITZPATRICK, J.; SIVADAS, N.; NOLAN, F. **Novel encapsulation technology can address your formulation challenges**, 2013.

FLIGNER, C. L.; JACK, R.; TWIGGS, G. A.; RAISYS, V. A. Hyperosmolality induced by propylene glycol. A complication of silver sulfadiazine therapy. **JAMA**, v. 253, n. 11, p. 1606–1609, 15 mar. 1985.

FORREST, C. B.; SIMPSON, L.; CLANCY, C. Child Health Services Research: Challenges and Opportunities. **JAMA**, v. 277, n. 22, p. 1787–1793, 11 jun. 1997.

GORZONI, M., L., TORRE, A., D., PIRES, S., L., Medicamentos e sondas de nutrição, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n.1, p. 17-21, 2010

GREENALL, J., SANTORA, P., KOCZMARA, C., HYLAND, S., Enhancing Safe Medication Use for Pediatric Patients in the Emergency Department. Safe Medication Practices. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, [S.l.], v. 62, n. 2, p. 150-153, Mar./Apr. 2009.

GUENTER, P., BOULLATA, J., Drug administration by enteral feeding tube, **Nursing**, p. 26-33, 2013.

GUSSON, A. C. T.; LOPES, J. C. Pediatria no século 21: uma especialidade em perigo. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 1, p. 115–120, mar. 2010.

HAYAKAWA, Y., UCHIDA, S., NAMIKI, N., Evaluation of the ease of taking mini-tablets compared with other tablet formulations in healthy volunteers. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.84, p. 157–161, 2016

HAYWOOD, A.; GLASS, B. D. Pharmaceutical excipients – where do we begin? **Australian Prescriber**, v. 34, n. 4, p. 112–114, 1 ago. 2011.

HAZNAR-GARBACZ, D.; GARBACZ, G.; EISENÄCHER, F.; KLEIN, S.; WEITSCHIES, W. An oral-controlled release drug delivery system for liquid and semisolid drug formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, p. 1183–1185, dez. 2011.

HOFFMANN, E. M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 3, p. 299–316, mar. 2011.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J.-L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 6, p. 665–670, dez. 2002.

IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Síntese de Indicadores 2013**. 2. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

IBGE, M. **PNAD Contínua 2017: número de jovens que não estudam nem trabalham ou se qualificam cresce 5,9% em um ano**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21253-pnad-continua-2017-numero-de-jovens-que-nao-estudam-nem-trabalham-ou-se-qualificam-cresce-5-9-em-um-ano>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

ICH. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: **Handbook of Transnational Economic Governance Regimes**. [s.l.] Brill, 2000. p. 1041–1054.

ICH. **NONCLINICAL SAFETY TESTING IN SUPPORT OF DEVELOPMENT OF PAEDIATRIC MEDICINES S11**, 18 set. 2018. Disponível em: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S11/S11EWG\\_Step2\\_2018\\_0709.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S11/S11EWG_Step2_2018_0709.pdf)>. Acesso em: 20 fev. 2019

JACKSON, M.; LOWELY, A. **Handbook of Extemporaneous Preparation**. 1. ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 2010.

JAGANI, M., LEGAY, H., RANMAL, S.R., BERTRAND, J., OOI, K., TULEU, C., Can a flavored spray (pill glide) help children swallow their medicines? A pilot study, **Pediatrics**, v.138, n.6, 2016.

JAIN, L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 88, n. 6, p. 449-451, 2012.

JAMAL, Y.; DUMKE, E. H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um hospital em Cascavel, Paraná. **Revista Thêma at Scientia**, v. 2, n.2, p. 91-106, 2012.

JÓJÁRT, I.; KELEMEN, A.; KÁSA, P.; PINTYE-HÓDI, K. Tracking of the post-compressional behaviour of chewing gum tablets. **Composites**, 2013.

KAPITEIN, B.; BÉRA, F; AUTRET-LECA, E. Propylene Glycol–Related Delirium After Esmolol Infusion. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 7, p. 940–942, 1 jul. 2014.

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3. ed. London, UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2000. v. 71

KLINGMANN, V., SEITZ, A., MEISSNER, T., BREITKREUTZ, J., MOELTNER, A., BOSSE, H.M., Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates – a randomized controlled trial, **The Journal of Pediatrics**, v.167, n.4, p. 893–896, 2015.

KLUK, A., SZNITOWSKA, M., BRANDT, A., SZNURKOWSKA, K., PLATA-NAZAR, K., MYSLIWIEC, M., KAMINSKA, B., KOTLOWSKA, H., Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 485, n.1, p. 1–6, 2015.

GMANN, V.; SPOMES, N.; LERCH, C.; STOLTENBERG, I.; FRÖMKE, C. BOSSE, H. M.; BREITKREUTZ, J.; MEISSNER, T. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 6, p. 1728- 1732.e1, dez. 2013.

KLUK, A.; SZNITOWSKA, M. Application properties of oral gels as media for administration of minitables and *pellets* to paediatric patients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 460, n. 1–2, p. 228–233, 2 jan. 2014.

KNOPF, H.; WOLF, I. K.; SARGANAS, G.; ZHUANG, W.; RASCHER, W.; NEUBERT, A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. **BMC Public Health**, v. 13, p. 631, 3 jul. 2013.



KOZAREWICZ, P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 469, n. 2, p. 245–248, 5 ago. 2014.

KRAUS, D. M.; STOHLMEYER, L. A.; HANNON, P. R.; FREELS, S. A. Effectiveness and infant acceptance of the Rx medibottle versus the oral syringe. **Pharmacotherapy**, v. 21, n. 4, p. 416–423, abr. 2001.

KUHN, M. A. **Pharmacotherapeutics: A Nursing Process Approach**. 4. ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2000.

LAPORTE, J. R. **Principios Básicos de Investigación Clínica**. 2. ed. Madrid: AstraZeneca, 1993.

LAU, K.; SWINEY, B. S.; REEVES, N.; NOGUCHI, K. K.; FARBER, N. B. Propylene glycol produces excessive apoptosis in the developing mouse brain, alone and in combination with phenobarbital. **Pediatric Research**, v. 71, n. 1, p. 54–62, jan. 2012.

LENZ, W. Malformations Caused by Drugs in Pregnancy. **American Journal of Diseases of Children**, v. 112, n. 2, p. 99–106, 1 ago. 1966.

LIU, F., RANMAL, S., BATCHELOR, H.K., ORLU-GUL, M., ERNEST, T.B., THOMAS, I.W., FLANAGAN, T., TULEU, C., Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations, **Drugs**, v.74, n.16, p. 1871–1889, 2014.

LLORENS, J. The physiology of taste and smell: how and why we sense flavors. **Water Science and Technology: A Journal of the International Association on Water Pollution Research**, v. 49, n. 9, p. 1–10, 2004.

LOPEZ, F. L.; ERNEST, T. B.; TELEU, C.; GUL, M. O. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 11, p. 1727–1740, 2 nov. 2015.

MACDONALD, M. G.; GETSON, P. R.; GLASGOW, A. M.; MILLER, M. K.; BOECKX, R. L.; JOHNSON, E. L. Propylene glycol: increased incidence of seizures in low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 79, n. 4, p. 622–625, abr. 1987.

MANRIQUE, Y.J., LEE, D.J., ISLAM, F., NISSEN, L.M., CICHERO, J.A.Y., STOKES, J.R., STEADMAN, K.J., Crushed tablets: does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release?, **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.17, n.2, p. 207–219, 2014.

MARTIN, G.; FINBERG, L. Propylene glycol: a potentially toxic vehicle in liquid dosage form. **The Journal of Pediatrics**, v. 77, n. 5, p. 877–878, nov. 1970.

MCAULEY, W. J.; TRAYNOR, M.; BROWN, M. B. Topical and Transdermal. In: BAR-SHALOM, D.; ROSE, K. (Eds.). **Pediatric Formulations: A Roadmap**. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 219–238.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 4, p. 332–337, dez. 2001.

MELLIN, G. W.; KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. **The New England Journal of Medicine**, v. 267, p. 1184- 1192 contd, 6 dez. 1962.

MENNELLA, J. A.; PEPINO, M. Y.; BEAUCHAMP, G. K. Modification of Bitter Taste in Children. **Developmental psychobiology**, v. 43, n. 2, p. 120–127, set. 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução - RDC Nº 60, de 10 de Outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. 10 out 2014.

MISHRA, B.; SAHOO, B. L.; MISHRA, M.; SHUKLA, D.; KUMAR, V. Design of a controlled release liquid formulation of lamotrigine. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 19, n. 2, p. 126–137, 2011.

MISHRA, B.; SHARMA, G.; SHUKLA, D. Investigation of organoleptic characteristics in the development of soft chews of calcium carbonate as mineral supplement. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 129, n. 12, p. 1537–1544, dez. 2009.

MISTRY, P., BATCHELOR, H., Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review, **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.69, n.4, p. 361–376, 2017.

MONTEAGUDO, E. LANGENHEIM, M.; SALERNO, C.; BUONTEMPO, F.; BREGNI, C.; CARLUCCI, A. Pharmaceutical optimization of lipid-based dosage forms for the improvement of taste-masking, chemical stability and solubilizing capacity of phenobarbital. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 783–792, jun. 2014.

MONTERO-PADILLA, S.; VELAGA, S.; MORALES, J.O. Buccal dosage forms: general considerations for pediatric patients. **The AAPS Journal**, v.18, n.2, p. 273-282, 2017.

MORALES-CARPI, C.; ESTAÑ, L.; RUBIO, E.; LURBE, E.; MORALES-OLIVAS, F. J. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, n. 3, p. 315–320, 1 mar. 2010.

MORIEL, P.; SHOJI, P.; BORTOLETTO, T. C *et al.* Uso off label de medicamentos através de sondas: Divergência entre informações. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.3, n.2, p. 20-24, 2012.

MORIZONO, T.; JOHNSTONE, B. M. Ototoxicity of chloramphenicol ear drops with propylene glycol as solvent. **The Medical Journal of Australia**, v. 2, n. 16, p. 634–638, 18 out. 1975.

MULBERG, A. E.; SILBER, S. A.; ANKER, J. N. VAN DEN. **Pediatric Drug Development: Concepts and Applications**. 1 edition ed. Hoboken, N.J: Wiley-Blackwell, 2009.

NADAVADEKAR, P.; KOLIYOTE, S. Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. **International Journal of Pharma Research & Review**, v. 3, n. 4, p. 95–100, 2014.

NAGARAJU, T.; GOWTHAMI, R.; RAJASHEKAR, M.; SANDEEP, S.; MALLESHAM, M.; SATHISH, D.; KUMAR, Y. S. Comprehensive review on oral disintegrating films. **Current Drug Delivery**, v. 10, n. 1, p. 96–108, fev. 2013.

NAHATA, M. C.; ALLEN, L. V. Extemporaneous drug formulations. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 11, p. 2112–2119, nov. 2008.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. **International Journal of Toxicology**, v. 20 Suppl 3, p. 23–50, 2001.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 6, p. 674–676, jun. 2005.

OPAS. **Propuesta metodologica para la promoción del desarrollo integral de la niñez en el nivel municipal** Organización Mundial de la Salud, , 1999.

OVERGAARD, B., HOJSTED, J., HANSEN, R., CHRISTRUP, L., Patient's evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms, **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.23, n.5, p.185–188, 2001.

PACOR, M. L. DI LORENZO, G.; MARTINELLI, N.; MANSUETO, P.; RINI, G. B.; CORROCHER, R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. **Allergy**, v. 59, n. 2, p. 192–197, fev. 2004.

PAULA, C. S.; SOUZA, M. N.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Rev. ciênc. farm. básica apl**, v. 32, n. 2, ago. 2011.

PAULSEN, N. E.; JOHNSON, R.; COFFEE, M. **Process for manufacturing chewable dosage forms for drug delivery and products thereof**. **US 8114455** United States Patent, , 2012. Disponível em: <<https://patentimages.storage.googleapis.com/ed/9d/4e/31a0a6c33cdda0/US8114455.pdf>>. Acesso em: 19 fev. 2019

PAWAR, S.; KUMAR, A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. **Paediatric Drugs**, v. 4, n. 6, p. 371–379, 2002.

PEREIRA, A. C. S., Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizados. *Revista Paulista de Pediatria*, [S.l.], 2016.

PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 88-95, 2003.

PRADO, M. .; GODOY, H. . Corantes artificiais em alimentos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 14, n. 2, p. 237–250, 2003.

RANI, F.; MURRAY, M. L.; BYRNE, P. J.; WONG, I. C. K. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. **Pediatrics**, v. 121, n. 5, p. 1002–1009, maio 2008.

RAYNER, W. Cyanosis in Newly Born Children Caused by Aniline Marking Ink. **British Medical Journal**, v. 1, n. 1311, p. 294, 13 fev. 1886.

RIBEIRO, I. C. Farmacovigilância orientada a um hospital pediátrico por meio da análise de notificações de eventos adversos a medicamentos no Brasil. 2016. 98 f. Dissertação de (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

RICHTER, F. Sipping Devices: New Technologies. p. 82–86, 2015.

ROBERTS, R.; RODRIGUEZ, W.; MURPHY, D.; CRESCENZI, T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. **JAMA**, v. 290, n. 7, p. 905–911, 20 ago. 2003.

ROCCHI, F.; TOMASI, P. The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology. **Pharmacological Research**, v. 64, n. 3, p. 169–175, set. 2011.

RODRIGUEZ, W.; ROBERTS, R.; MURPHY, D. Adverse drug events in children: the US Food and Drug Administration perspective. **Current Therapeutic Research**, v. 62, n. 10, p. 711–723, 1 out. 2001.

ROWE, R. C. (ED.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London: APhA, (PhP) Pharmaceutical Press, 2009.

ROWLEY, F.,A., Minimize bisect risk (Parte 1). *Pharmaceutical Manufacturing*. 2006; (Parte 1) <Disponível em: <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2006/188/>> Acesso em 12 de maio de 2019.

ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, Pharmaceutical issues when crushing, opening or splitting oral dosage forms. <Disponível em: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/pharmaceuticalissuesdosageformsjune-2011.pdf>> Acesso em 2 de junho de 2019.

SAGRAVES, R. **Pediatric Dosing and Dosage Forms**. 3 edition ed. New York: CRC Press, 2007. v. 1

SALMON, D., PONT, E., CHEVALLARD, H., DIOUF, E., TALL, M.L., PIVOT, C., PIROT, F., Pharmaceutical and safety considerations of tablet crushing in patients undergoing enteral intubation. **International journal of pharmaceutics**, v.443, n.1, p.146–153, 2013.

SAM, T.; ERNEST, T. B.; WALSH, J.; WILLIAMS, J. L. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms - an application for paediatric dosage form selection. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 435, n. 2, p. 115–123, 5 out. 2012.

SÁNCHEZ, A. I. G.; ALMAGRO, C. G. M.; ARANZANA, M.C., CONTINENTE, A.C., HERNANDEZ, M.A.C., Atención Farmacéutica en Pacientes con Nutrición Enteral, **Farmacia Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 44-8, 2006

SANTOS, D. B. DOS; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341–349, dez. 2004.

SCHIELE, J. T.; SCHNEIDER, H.; QUINZLER, R.; REICH, G.; HAEFELI, W. E. Two techniques to make swallowing pills easier. **Annals of Family Medicine**, v. 12, n. 6, p. 550–552, dez. 2014.

SCHIELE, J.T., PENNER, H., SCHNEIDER, H., QUINZLER, R., REICH, G., WEZLER, N., MICOL, W., OSTER, P., HAEFELI, W.E., Swallowing tablets and capsules increases the risk of penetration and aspiration in patients with stroke-induced dysphagia, **Dysphagia**, v. 30, n.5, p. 571–582, 2015.

SCHMITT, G. Safety of Excipients in Pediatric Formulations-A Call for Toxicity Studies in Juvenile Animals? **Children (Basel, Switzerland)**, v. 2, n. 2, p. 191–197, 15 maio 2015.

SHADDY, R.E.; DENNE, S.C., Clinical Report—Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations, **Pediatrics**, v.125, n.4, p. 850-860, 2010.

SHAH, R.,B., COLLIER, J.,S., SAYEED, V.,A., BRYANT, A., HABIB, M.,J., KHAN, M.,A., Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. **The AAPS Journal**, v.11, n.3, p.1359–67, 2010.

SHIRKEY, H. Therapeutic Orphan. **Journal Pediatric**, p. 119–120, 1968.

SHUKLA, D.; CHAKRABORTY, S.; SINGH, S.; MISHRA, B. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. **Scientia Pharmaceutica**, v. 77, n. 2, p. 309–326, jun. 2009.

SIEPMANN, J., SIEGEL, R.,A., RATHBONE, M.,J., Fundamentals and applications of controlled release drug delivery, 594 p., Nova lorque: Springer US; 2012.

SOUZA, A.; SANTOS, D.; FONSECA, S.; MEDEIROS, M.; BATISTA, L.; TURNER, M.; COELHO, H. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. **European Journal of Pediatrics**, v. 173, n. 7, p. 935–945, jul. 2014.

SPOMER, N.; KLINGMANN, V.; STOLTENBERG, I.; LERCH, C.; MEISSNER, T.; BREITKREUTZ, J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 3, p. 283–286, mar. 2012.

STEPHENSON, T. The medicines for children agenda in the UK. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 6, p. 716–719, jun. 2006.

STEVENS, D. A.; LAWLESS, H. T. Age-related changes in flavor perception. **Appetite**, v. 2, n. 2, p. 127–136, 1 jun. 1981.

STEVENS, L.; BURGESS, J. R.; STOCHELSKI, M. A.; KUCZEK, T. Amounts of artificial food colors in commonly consumed beverages and potential behavioral implications for consumption in children. **Clinical Pediatrics**, v. 53, n. 2, p. 133–140, fev. 2014.

STOLTENBERG, I.; WINZENBURG, G.; BREITKREUTZ, J. Solid oral dosage forms for children - Formulations, excipients and acceptance issues. **The Journal of Applied Research**, v. 7, p. 141–146, 1 jan. 2010.

STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. [s.l.] Guanabara Koogan, 2007.

STRAUSS, J.; GREEFF, O. B. W. Excipient-related adverse drug reactions: A clinical approach. **Current Allergy & Clinical Immunology**, v. 28, n. 1, 2015.

'T JONG, G. W.; VULTO, A. G.; DE HOOG, M.; SCHIMMEL, K. J.; TIBBOEL, D.; VAN DER ANKER, J. N. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 15, p. 1125, 12 out. 2000.

TAKATA, G. S.; MALSON, W.; TAKETOMO, C.; LOGSDON, T.; SHAREK, P. J. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. **Pediatrics**, v. 121, n. 4, p. e927–935, abr. 2008.

TEIXEIRA, A. C. B.; PEREIRA, P. M. F. DE L. A participação de crianças e adolescentes em ensaios clínicos: uma reflexão baseada nos princípios do melhor interesse, solidariedade e autonomia. **Revista Brasileira de Direito Civil - RBDCivil**, v. 9, n. 03, p. 57–80, 12 jul. 2017.

TEIXEIRA, M.,T., SÁ-BARRETO, L.,C.,L., SILVA, D.,L.,M., CUNHA-FILHO, M.,S.,S., Panorama dos aspectos regulatórios que norteiam a partição de comprimidos, **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v.39, n.6, p. 372–377, 2016.

THOMPSON, C. A.; LOMBARDI, D. P.; SJOSTEDT, P.; SQUIRES, L. A. Industry Survey on Current Practices in the Assessment of Palatability and Swallowability in

the Development of Pediatric Oral Dosage Forms. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 47, n. 5, p. 542–549, set. 2013.

THOMSON, S. A.; TULEU, C.; WONG, I. C. K.; KEADY, S.; PITT, K. G.; SUTCLIFFE, A. G. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. **Pediatrics**, v. 123, n. 2, p. e235-238, fev. 2009.

TISSEN, C. WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDE, P. Development of mini-tablets with 1mm and 2mm diameter. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, n. 1, p. 164–170, 15 set. 2011.

TONAZIO, L.; VILELA, M. M. P.; JESUS, R. R.; PINTO, M. A. O.; AMARAL, M. P. H. Reações Adversas dos Adjuvantes Farmacêuticos Presentes em Medicamentos para Uso Pediátrico. **HU Revista**, v. 37, n. 1, p. 63–68, 21 set. 2011.

TONELLO, P., ANDRIGUETTI, L. H., MAGDA SUSANA PERASSOLO, M. S., ZIULKOSK, A. L., Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do sul do Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S.l.], v. 34, n. 1, p. 101-108, 2013.

TULEU, C.; BREITKREUTZ, J. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 6, p. 717–720, jun. 2013.

TURNER, S.; NUNN, A. J.; FIELDING, K.; CHOONARA, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 88, n. 9, p. 965–968, set. 1999.

UNICEF. Convenção sobre os Direitos da Criança. Nova Iorque, EUA. 20 nov. 1989.

VAN, D.,E.,R., STEEN, K.,C., FRIJLINK, H.,W., SCHIPPER, C.,M.,A., BARENDTS, D.,M., Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters, **The AAPS Journal**, v.11, n.1, p.126–132, 2010.

VENABLES, R.; BATCHELOR, H.; STIRLING, H.; MARRIOTT, J. Barriers to administering non-oral formulations in a paediatric population: A semi-structured interview study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 497, p. 12–17, 2016.

VIGURIA, R. G.; SANZ, L. S.; INDAVE, A. B. *et al.* Administración de fármacos por sonda digestiva. **Enfermería Intensiva**, v. 12, n. 2, p. 66-79, 2001.

VERVAECK, A.; MONTEYNE, T.; SAERENS, L.; DE BEER, T.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Prilling as manufacturing technique for multiparticulate lipid/PEG fixed-dose combinations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 88, n. 2, p. 472–482, out. 2014.

VIEIRA, J. M. DE L.; LIMA, E. C.; LAND, M. G. P.; VENTURA, M.; COELHO, H. L. L. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 5, p. 11, 2017.

WALIGORA, M.; DRANSEIKA, V.; PIASECKI, J. Child's assent in research: Age threshold or personalisation? **BMC Medical Ethics**, v. 15, n. 1, p. 44, 13 jun. 2014.

WALSH, J.; BICKMANN, D.; BREITKREUTZ, J.; CHERIOT-GOULET, M. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: overview of current practice, challenges and recent developments. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, n. 1–2, p. 221–231, 30 ago. 2011.

WALSH, J.; CRAM, A. WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J. WINZENBURG, G.; TURNER, R.; TULEU, C. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 73, p. 14–33, jun. 2014.

WENING, K.; BREITKREUTZ, J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, n. 1–2, p. 1–9, 14 fev. 2011.

WHO. **Constituição da Organização Mundial da Saúde**. Disponível em: <<http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/OMS-Organiza%C3%A7%C3%A3o-Mundial-da-Sa%C3%BAde/constituicao-da-organizacao-mundial-da-saude-omswho.html>>. Acesso em: 11 ago. 2018.

WHO (ED.). **Promoting safety of medicines for children**. Geneva: World Health Organization, 2007a.

WHO. **Efforts on child-appropriate medicines intensify**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr63/en/>>. Acesso em: 10 ago. 2018b.

WHO. **Model List of Essential Medicines for Children** World Health Organization, 2009. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70646/a95064\\_eng.pdf;jsessionid=08081E8E4DA4338F275006FF93DEF7FB?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70646/a95064_eng.pdf;jsessionid=08081E8E4DA4338F275006FF93DEF7FB?sequence=1)>. Acesso em: 18 fev. 2019

WILSON, C.G., WASHINGTON, N., WASHINGTON, C., Drug delivery to the oral cavity and mouth. *Physiological Pharmaceutics Barriers to Drug Absorption*. editora CRC Press, p. 37–57, 2000.

YAMAMOTO, S., TANIGUCHI, H., HAYASHI, H., HORI, K., TSUJIMURA, T., NAKAMURA, Y., SATO, H., INOUE, M., How do tablet properties influence swallowing behaviours?, **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n.1, p. 32–39, 2014.

YAFFE, S. J., AVERY, M. E. , GOLD, A. P., KENNY, F. M., RILEY, H. D., STERN, I. A. S. L., HARRY SHIRKEY, JEFFREY BISHOP, LOUIS A. FARCHIONE, JEAN LOCKHART, CHARLES F. WEISS, Drug testing in children: FDA regulations, **Pediatrics**, v. 43, n.3, p. 463-465, 1969.

YOCHANA, S.; YU, M.; ALVI, M.; VARENYA, S.; CHATTERJEE, P. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. **chimica oggi**, v. 30, n. 5, p. 6, 2012.



YU, D.-G.; SHEN, X.; BRANDFORD-WHITE, C.; WHITE, K.; ZHU, L.; BLIGHT, S. W. A. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. **Nanotechnology**, v. 20, n. 5, p. 055104, 4 fev. 2009.

ZAJICEK, A.; FOSSLER, M. J.; BARRET, J. S.; WORTHINGTON, J. H.; TERNIK, R.; CHARKOFTAKI, G.; LUM, S.; BREITKREUTZ, J.; BALTEZOR, M.; MACHERAS, P.; KHAN, M.; AGHARKAR, S.; MACLAREN, D. D. A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. **The AAPS Journal**, v. 15, n. 4, p. 1072–1081, 2 ago. 2013.