

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



FARMÁCIA CLÍNICA EM PEDIATRIA

Alda Maria Machado Afonso, n.º 22944

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

2013

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



FARMÁCIA CLÍNICA EM PEDIATRIA

Alda Maria Machado Afonso, n.º 22944

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Dra. Cristina Isabel de Mascarenhas Gonçalves

2013

Declaração de autoria de Trabalho

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

Copyright@

Alda Maria Machado Afonso

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

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado marca um ponto importante na minha vida pessoal e profissional. Resulta não só do meu empenho pessoal mas também dos vários intervenientes que colaboraram directa e indirectamente comigo, os quais merecem o meu reconhecimento e gratidão.

À minha orientadora, Dra. Cristina Isabel de Mascarenhas Gonçalves, pela dedicação, empenho e disponibilidade com que acompanhou esta dissertação, sempre com sugestões e comentários que foram uma mais-valia para o enriquecimento do documento apresentado.

A todos os docentes do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, pelos conhecimentos transmitidos. Em especial à Professora Isabel Ramalinho, pela atenção que sempre demonstra para com os seus alunos e pelo entusiasmo pela profissão farmacêutica que nos transmite no decorrer das suas aulas.

À minha família por mais uma vez permitir a concretização de mais um objectivo, apoiando sem nunca questionar.

É a todos eles que dedico este trabalho

Abreviaturas

CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CYP	Superfamília das Enzimas Citocromo P450
EME	Agência Europeia de Avaliação do Medicamento
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Administração de alimentos e fármacos dos Estados Unidos
FMO	Flavina Monooxigenase
ICH	Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos
ICH GCP	ICH Boas Práticas Clínicas
IMTD	<i>Initiation Medical Technical Dossier</i>
IND	<i>Investigational New Drug</i>
JCHCO	<i>Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
NAT	Enzima N-Acetiltransferase
NDA	<i>New Drug Approval</i>
OTC	<i>Over the Counter</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Farmacodinâmica
PIP	Plano de Investigação Pediátrica
PK	Farmacocinética
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNC	Sistema Nervoso Central
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UGT	Enzima UDP-Glucuronil Transferase
WHO	Organização Mundial de Saúde
WMA	<i>World Medical Association</i>

Índice

RESUMO.....	9
ABSTRACT	11
1.GENERALIDADE INTRODUTÓRIAS E OBJETIVOS.....	13
2. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA EM PEDIATRIA.....	16
2.1 Terminologia dos diferentes grupos etários em Pediatria.....	16
2.1.1 Prematuro	17
2.1.2 Recém-Nascido (0 aos 27 dias)	18
2.1.3 Lactente (28 dias aos 23 meses)	18
2.1.4 Criança (2 aos 11 anos)	19
2.1.5 Adolescente (12 a 18 anos)	19
2.2 Factores que afetam a biodisponibilidade dos fármacos em pediatria	20
2.2.1 Factores que influenciam a farmacocinética	21
2.2.1.1 Absorção	22
2.2.1.2 Distribuição.....	25
2.2.1.3 Metabolização.....	28
2.2.1.3.1 Desenvolvimento das enzimas de fase I	29
2.2.1.3.2 Desenvolvimento das enzimas de fase II.....	30
2.2.1.4 Excreção	31
2.2.2 Factores que influenciam a farmacodinâmica	34
2.2.3 Farmacogenómica Pediátrica	36
2.2.4 Gravidez e Aleitamento	37
2.3 Administração de medicamentos em Pediatria	39
2.3.1 Fatores que influenciam a administração de medicamentos	40
2.3.2 O uso de soluções extemporâneas em Pediatria	41
3. SEGURANÇA NA UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS EM PEDIATRIA	43
3.1 Ensaio Clínicos em Pediatria.....	44
3.1.1 Breve História dos Ensaio Clínicos em Crianças	46
3.1.2 Ética na condução de Ensaio clínicos em crianças	48
3.1.3 Estudos na população Pediátrica	50
3.1.3.1 Estudos de farmacocinética.....	52
3.1.3.2 Estudos de Eficácia.....	52
3.1.3.3 Estudos de Segurança	53
3.1.3.4 Estudos de Formulação Pediátrica	54
3.1.4 Farmacovigilância	54

3.1.4.4 Notificação espontânea	56
3.2 A utilização de fármacos na população pediátrica	57
3.2.1 Perfil de prescrição de medicamentos na população Pediátrica	59
3.2.1.1 Perfil de prescrição de medicamentos em Pediatria em Portugal	60
3.2.2 Uso de medicamentos de venda livre em crianças	61
3.2.3 Medicação <i>off-label</i> e não licenciada em Pediatria	63
3.2.3.1 Categorias de prescrição <i>off-label</i> e de fármacos não licenciados em pediatria	65
3.2.3.2 Fármacos não licenciados ou em regime <i>off-label</i> mais prescritos	67
3.3 Reações adversas a fármacos em pediatria	69
3.3.1 Incidência de Reações Adversas na população pediátrica	70
3.3.2 Reações adversas associadas ao uso <i>off-label</i> de fármacos	74
3.3.4 Reações adversas associadas a erros de medicação	76
4. CUIDADOS DE SAÚDE EM PEDIATRIA.....	78
4.1 Acompanhamento Hospitalar do doente Pediátrico.....	78
4.3 Medidas de prevenção de erros de medicação em Pediatria	80
4.4. O Farmacêutico Clínico	82
4.4.1 Evidência da intervenção do farmacêutico clínico em pediatria	84
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES.....	87
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	91
ANEXOS.....	99
Anexo I.....	99
Anexo II	100
Anexo III.....	9
Anexo IV	9

Índice de Figuras

Figura 1: Alterações na composição corporal ao longo do desenvolvimento.....	26
Figura 2: TFG em humanos em função da idade.	33
Figura 3: Representação global do número de estudos pediátricos.	45
Figura 4: Representação dos sistemas de protecção dos participantes em Investigações..	49
Figura 5: Distribuição dos estudos de utilização de fármacos na população pediátrica por classes.....	58
Figura 6: Prevalência do consumo de fármacos em Pediatria.....	59
Figura 7: Reacções adversas evitáveis na população pediátrica.	72
Figura 8: Perfil de reacções adversas na população pediátrica	73
Figura 9: Circuito de utilização de medicamentos no âmbito pediátrico.....	79
Figura 10: Erros detectados nas prescrições dos doentes pediátricos	85

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação da população Pediátrica.....	17
Tabela 2: Fatores que podem afectar a farmacocinética.	22
Tabela 3: Classificação das reacções de biotransformação.....	28
Tabela 4: Clearance renal da gentamicina.....	34
Tabela 5: Grupos de fármacos mais prescritos em pediatria.....	60
Tabela 6: Fármacos mais consumidos de acordo com o grupo terapêutico.	61
Tabela 7: Uso de medicação <i>offlabel</i> e não licenciada na Europa.....	64
Tabela 8: Categorias de prescrição <i>off-label</i> em Pediatria.	66
Tabela 9: Principais causas do uso <i>off-label</i> de fármacos.....	67
Tabela 10: Causas do uso de fármacos não licenciados.....	67
Tabela 11: Consumo de fármacos não licenciados e em regime <i>off-label</i> na população pediátrica.	68
Tabela 12: Reacções adversas entre os fármacos mais prescritos na população pediátrica.	74
Tabela 13: Intervenções do farmacêutico clínico.....	84

Resumo

A área da Pediatria é uma área particularmente exigente. A insuficiente investigação clínica em Pediatria; as condicionantes farmacocinéticas e farmacodinâmicas; a falta de formas farmacêuticas adaptadas à população pediátrica; e o maior risco de exposição a erros de medicação, representam condicionantes que contribuem para o aumento da complexidade no tratamento do doente pediátrico.

O desenvolvimento da criança representa um processo instável e dinâmico, com influência na farmacocinética e farmacodinâmica, pelo que a criança não pode ser considerada ‘um adulto em pequena escala’. A extrapolação da dose do adulto não é suficiente para assegurar a eficácia e segurança de um fármaco. A realização de ensaios clínicos é fundamental para diminuir o risco de reacções adversas. No entanto, só uma pequena percentagem dos medicamentos usados em crianças foi objecto de estudos clínicos. Dados da EMA revelam que mais de 50% dos medicamentos utilizados em crianças, na UE, não foram avaliados ou licenciados para este grupo da população. Para colmatar esta falta recorre-se ao uso de medicamentos fora da indicação, *off-label* e não licenciados.

Estas práticas estão associadas a um elevado risco de ocorrência de erros de medicação e reacções adversas, que ocorrem também associados ao uso de fármacos com indicação de utilização em pediatria. Em crianças hospitalizadas a incidência de reacções adversas é de 9,53% e em ambulatório de 1,46%. A maior incidência em doentes hospitalizados está relacionada com a maior utilização de medicamentos não licenciados ou em regime *off-label* no âmbito hospitalar, em especial nas UCI (71,% na UCI para 33% em ambulatório).

Melhorias no circuito de utilização do medicamento, podem ser adotadas com vista a uma melhoria na segurança e efectividade dos tratamentos. O Farmacêutico clínico pela sua formação e conhecimentos, desempenha um papel importante ao nível da seleção do medicamento, da análise e validação da prescrição, dispensa e administração de medicamentos. O acompanhamento individualizado do doente pelo Farmacêutico reflete-se na redução dos erros de medicação, melhoria da segurança e eficácia e da adesão à terapêutica. De acordo com um estudo de Fortescue, o farmacêutico é responsável pela prevenção de 81% dos erros de medicação potencialmente perigosos para o doente.

Pretendo com a realização deste trabalho contribuir para um melhor conhecimento das variáveis associadas à utilização de medicamentos em Pediatria, promover o seu uso correcto e, conseqüentemente, maximizar a sua efectividade e segurança, evidenciando o impacto da intervenção do Farmacêutico neste processo.

Palavras-chave: Erro de medicação, farmacêutico clínico, medicamento não licenciado, medicamento *off-label*, pediatria, reacção adversa.

Abstract

Given the particularities of pediatric patient, Pediatric Care is a challenging area. The insufficient clinical research, the pharmacokinetic and pharmacodynamics differences in pediatric subpopulations, the lack of adapted dosage forms, and the increased risk of medication errors, can contribute to the complexity of pediatric patient treatment.

Children development is an unstable and dynamic process, with influence on the pharmacokinetics and pharmacodynamics, so children cannot be consider 'adults in a small scale'. The simple extrapolation from the adult dose is not enough to ensure efficacy and safety of a drug. Conducting clinical trials is essential to decrease the risk of adverse reaction. However, only a small percentage of drugs used in children have been subject to rigorous clinical tests, leading to the "therapeutic orphans". Data from EMA estimate that more than 50% of medicines used in children haven't been evaluated for this age group. To address the lack of alternative therapies it's common the use of medicines outside the indication for which they are approved, off-label, or unlicensed. It's also necessary adapting medicines to the pediatric needs through manipulations.

These practices are associated with a high risk of medication errors and adverse reactions, but not exclusively, because they also occurs with drugs whit pediatric indication. In hospitalizes children the incidence of adverse drug reaction is 9,53% and 1,46 for outpatients. The higher incidence in hospitalized patients is due to the most frequent use of unlicensed drugs, especially in intensive care units (71% in UCI to 33% in outpatient).

The prevention of medication errors involves the participation of all health professionals. Improvements in the medicines 'circuit can maximize the safety and efficacy of treatments. The pharmacist's training and scientific knowledge play an important role in the rational use of medicines, either by validation of prescriptions, dispensing and aiding administration. Patients individual monitoring by the pharmacist is reflected in reduction of medication errors and improvements in safety and efficacy as well as increased compliance to therapy. According to Fortescue, the pharmacist is responsible for preventing 81% of medication errors potentially dangerous to the patient.

The aim of this study was the review of Pediatric Clinical patient's particularities, and identifying clinical risk agents and ways to prevent them, and also promote the correct use of drugs in children.

Keywords: Adverse reaction, clinical pharmacist, medication errors, *off-label*, pediatrics, unlicensed drug.

1. Generalidade Introdutórias e objetivos

A atual Era de globalização tem testemunhado a evolução das profissões de saúde, especialmente na área da Farmácia. Gradualmente, o farmacêutico tem vindo a aumentar as suas funções profissionais, deslocando lentamente a sua atenção da simples dispensa de medicamentos para o cuidado ativo dos doentes. O aumento das exigências em saúde, o aumento da complexidade e a pouca adesão dos doentes às terapêuticas forçou o farmacêutico a uma aproximação mais focada no doente e na obtenção dos resultados pretendidos com a terapêutica farmacológica. A introdução ,em 1990, por Hepler e Strand do termo ‘cuidados farmacêuticos’ marca esta mudança no paradigma das funções do farmacêutico, no entanto a profissão encontra-se em contínua alteração, acompanhando a mudança nas exigências em saúde (Azhar *et al.*, 2009).

A Farmácia Clínica é a área da Farmácia que se preocupa com a ciência e prática da utilização racional do medicamento. Esta disciplina toma como referência o medicamento e orienta a sua conduta para o doente, que elege como alvo principal da sua atuação. Ocupa-se da avaliação da resposta de um organismo à administração de um fármaco e da relação entre a sua eficácia terapêutica e toxicidade.

No sistema de cuidados de saúde, o Farmacêutico Clínico é especialista na utilização terapêutica do medicamento. Ele é a fonte primária de informação cientificamente válida, de aconselhamento sobre segurança, adequação e utilização custo-efetiva do medicamento (American College, 2008; Molina, 2011).

A área da Pediatria é particularmente exigente para o Farmacêutico Clínico. Esta reveste-se de particularidades que resultam principalmente dos seguintes aspectos: a insuficiente investigação clínica em Pediatria; as condicionantes farmacocinéticas e farmacodinâmicas nas diferentes subpopulações pediátricas; a falta de formas farmacêuticas adaptadas à população pediátrica; o maior risco de exposição a erros de medicação, com consequentes resultados negativos na saúde (Shangera, 1997).

A realização de ensaios clínicos é fundamental para conhecer a eficácia e segurança e diminuir o risco de reações adversas durante a utilização de fármacos. No entanto, a maioria dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são conduzidos em adultos e proporcionam pouca (ou nenhuma) informação sobre a ação dos medicamentos na população pediátrica. Só uma pequena percentagem dos medicamentos usados em crianças foi objeto de estudos clínicos rigorosos. As condicionantes de ordem ética, junto com a complexidade do desenho dos ensaios clínicos em Pediatria, conduzem à ‘orfandade terapêutica’. Dados da Agência Europeia do Medicamento calculam que mais de 50% dos medicamentos utilizados em crianças, na União Europeia, não foram avaliados ou licenciados para utilização neste grupo da população (Fàbrega & Pozas, 2006).

A utilização de medicamentos nas diferentes subpopulações pediátricas baseia-se, frequentemente, em extrapolações da prática terapêutica e experiência em adultos. No entanto, as diferenças fisiológicas entre as duas populações influenciam significativamente a efetividade e a segurança dos medicamentos, deixando a criança vulnerável aos riscos de uma possível eficácia não comprovada, ou de efeitos adversos não avaliados (Peiré, 2010; Walker & Edwards, 2003).

Todos os dias, crianças necessitam de efetuar tratamentos que incluem medicamentos não licenciados ou utilizados para além dos termos da respetiva autorização, podendo mesmo estar incluídos em *guidelines* de tratamento. Os termos “não aprovado” (sem Autorização de Introdução no Mercado) e “não padronizado” (*off-label*) não implicam obrigatoriamente equivalência a uso incorreto dos medicamentos, já que a utilização nestas circunstâncias pode ser vital para a terapêutica farmacológica pediátrica. No entanto, esta prática inevitavelmente envolve riscos, já que a determinação da posologia é realizada numa base individual.

A ausência de formas galénicas adaptadas às necessidades pediátricas conduz à prescrição de fórmulas magistrais e à manipulação dos medicamentos (Nunn & Williams, 2005; Takata *et al.*, 2008). Esta atividade está associada a um elevado risco de ocorrência de erros de medicação, apontando-se entre os motivos a necessidade de efetuar cálculos, o desconhecimento da biodisponibilidade do fármaco (após a manipulação) e a falta de informação sobre estabilidade e incompatibilidades (Takata *et al.*, 2008).

Estes desafios proporcionam oportunidades únicas para o farmacêutico melhorar a qualidade dos cuidados prestados ao doente pediátrico.

Ao efectuar uma revisão sobre as particularidades da Farmácia Clínica Pediátrica, procurando identificar os agentes de risco clínico e formas de actuação preventiva, pretendo com a realização deste trabalho contribuir para um melhor conhecimento das variáveis associadas à utilização de medicamentos em Pediatria. Pretende-se, deste modo, contribuir para um melhor conhecimento das variáveis associadas à utilização de medicamentos em Pediatria, promover o seu uso correcto e, conseqüentemente, maximizar a sua efectividade e segurança, promover o seu uso correcto e, conseqüentemente, maximizar a sua efectividade e segurança, evidenciando o impacto da intervenção do Farmacêutico neste processo

2. Terapêutica Farmacológica em Pediatria

Os processos de desenvolvimento e crescimento na infância representam uma condição instável e dinâmica. A imaturidade do doente pediátrico e o estado de desenvolvimento contínuo do corpo e do funcionamento dos órgãos influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica (Ebert, 2003), pelo que, como é muitas vezes descrito, a criança não poderá ser considerada um “adulto em pequena escala” (Kern, 2009; Kearns *et al.*, 2003; Ryalance, 1981; Stephenson, 2005). Como consequência, a simples extrapolação da dose administrada num adulto não é suficiente para assegurar a eficácia e segurança de um fármaco num doente pediátrico (Roosemarijn *et al.*, 2011).

Antes da introdução da farmacologia do desenvolvimento nas decisões terapêuticas, a determinação da dose recomendada de um fármaco era, frequentemente, realizada por aproximação. Algumas abordagens eram baseadas na idade, enquanto outras em parâmetros alométricos, assumindo-se uma relação linear de massa e superfície corporal entre bebés, crianças, adolescentes e adultos. No entanto, o crescimento não é um processo linear; as alterações associadas ao crescimento, a composição corporal e o funcionamento dos órgãos são processos dinâmicos e variam ao longo da vida (Ginsberg *et al.*, 2004; Roosemarijn *et al.*, 2011).

2.1 Terminologia dos diferentes grupos etários em Pediatria

Desde o nascimento até à idade adulta, a criança muda e desenvolve-se física, cognitiva, social e emocionalmente. Qualquer classificação da população pediátrica em categorias não deixa de ser arbitrária, uma vez que nem todas as crianças apresentam o mesmo ritmo de desenvolvimento. No entanto, quando um estudo pediátrico é desenhado, esta classificação é necessária, na medida em que proporciona uma base de orientação para o mesmo. De acordo com o CHMP e 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 a divisão da população pediátrica em prematuro, recém-nascido (0 aos 27 dias), lactente (28 dias aos 23 meses), criança (2 a 11 anos) e adolescente (12 a 17 anos). No entanto esta classificação difere da adotada pela FDA e pela EMA, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação da população Pediátrica Adaptado de Simar, 2000.

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

¹ O ICH-E11 classifica a idade em dias, meses e anos completos. O intervalo para adolescentes depende da região.

2.1.1 Prematuro

O estudo de produtos farmacêuticos num prematuro representa um desafio especialmente grande, dada a fisiopatologia e respostas únicas desta população às terapias. A complexidade destes estudos, em conjunto com as considerações éticas que os envolvem, obriga ao desenvolvimento de protocolos muito cuidadosos com a contribuição de neonatologistas e farmacologistas experientes. Só muito raramente é possível extrapolar resultados de estudos em adultos ou mesmo de pacientes pediátricos mais velhos, para a criança prematura.

A categoria de prematuro não representa um grupo homogêneo. Um recém-nascido de 25 semanas e de 500g de peso é muito diferente de um de 30 semanas de gestação com 1500g. Para um bebê de baixo peso, é também preciso ter em conta se este resulta de imaturidade ou de atraso no crescimento. Há portanto algumas características importantes que devem ser tidas em conta para este grupo etário, entre elas a idade gestacional ao nascimento e após o nascimento, a maturidade do sistema renal e dos mecanismos de clearance hepática, a maturidade da barreira hematoencefálica e o estado de doença. Outro aspeto importante neste grupo pediátrico é a rápida maturação e variabilidade dos processos fisiológicos e farmacológicos a que está sujeito, o que implica uma alteração constante dos regimes posológicos (ICH-E11, 2011; Skinner, 2010).

2.1.2 Recém-Nascido (0 aos 27 dias)

Embora o recém-nascido esteja num estado de desenvolvimento mais avançado que o prematuro, muitos dos princípios discutidos anteriormente são-lhes também aplicados. O volume de distribuição de fármacos difere do de crianças mais velhas devido a diferenças nas percentagens de água e gordura corporal, e a barreira hematoencefálica não se encontra completamente desenvolvida. A absorção oral de fármacos é pouco previsível e as funções hepática e renal estão imaturas e em constante alteração, sendo necessário um ajuste de dose constante durante as primeiras semanas de vida (ICH-E11, 2011).

2.1.3 Lactente (28 dias aos 23 meses)

Durante este período, há um rápido desenvolvimento do SNC, do sistema imunitário e crescimento do corpo. A absorção oral é mais confiável. As funções renais e hepática continuam a desenvolver rapidamente, e por entre 1 e 2 anos de idade, a clearance de muitos fármacos excede os valores do adulto. A considerar ainda a

variação interindividual considerável, um fator importante a ter em conta quando se faz o desenho de um estudo (ICH-E11, 2011).

2.1.4 Criança (2 aos 11 anos)

As maiorias das etapas de depuração (hepática e renal) estão desenvolvidas, excedendo em alguns casos os valores do adulto. Medidas específicas deverão ser tidas em conta durante o desenho de um ensaio para esta faixa etária, no sentido de salvaguardar qualquer efeito que as terapêuticas em estudo possam ter no crescimento e desenvolvimento das crianças. Nesta fase atingem-se importantes marcos no desenvolvimento psicomotor, que podem ser gravemente afetados por fármacos com ação no SNC. Deste modo é importante a atenção a alguns fatores, que permitem avaliar o efeito de um medicamento em crianças, entre estes inclui-se o crescimento do esqueleto, o aumento de peso, e o desempenho e frequência escolar (ICH-E11, 2011; Simar, 2000).

No recrutamento de doentes deve ser assegurado que há uma representação adequada de toda a faixa etária que compõe esta categoria. A estratificação por idades é desnecessária na maior parte dos estudos, no entanto o começo da puberdade é altamente variável. Esta pode iniciar-se aos 9 anos e afetar a atividade de enzimas que metabolizam fármacos, o que pode afetar a dose eficaz dos mesmos. Em alguns casos é mesmo necessário especificar o efeito da puberdade num tratamento através da realização de estudos pós-puberdade (ICH-E11, 2011; Simar, 2000).

2.1.5 Adolescente (12 a 18 anos)

Este é um período de desenvolvimento sexual; podendo alguns fármacos interferir com o modo de ação de hormonas sexuais e impedir o desenvolvimento. Em alguns estudos, é aconselhada a realização de testes de gravidez e uma revisão da atividade sexual e do uso de contraceção. Este é também um período de crescimento

rápido e desenvolvimento neuro-cognitivo contínuo, sendo que o envolvimento de alterações emocionais e cognitivas pode influenciar o resultado dos estudos clínicos (ICH-E11, 2011; Simar, 2000).

Muitas doenças são influenciadas por alterações hormonais perto da puberdade, como por exemplo o aumento da resistência à insulina na *diabetes mellitus* ou exacerbação de ataques de asma. Nesta faixa etária, o adolescente assume a responsabilidade pela sua saúde e medicação. Este fator contribui para a falta de adesão às terapêuticas, o que representa um problema significativo, especialmente quando os produtos afetam a aparência, como é o caso dos esteróides. É também importante o controle do uso de substâncias como tabaco e álcool (ICH-E11).

Dadas as características únicas deste grupo populacional e do desafio que representa, deverá ser considerado o estudo de doentes adolescentes em centros habilitados e preparados para o cuidado desta população especial.

2.2 Factores que afetam a biodisponibilidade dos fármacos em pediatria

A seleção da dose de um fármaco a administrar a um recém-nascido, lactente, criança ou adolescente, requer não só conhecimentos de farmacocinética e farmacodinâmica, mas também do modo como o desenvolvimento afeta a biodisponibilidade dos fármacos.

A farmacocinética (PK) refere-se aos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação de fármacos (Roosemarijn *et al.*, 2011) enquanto que a farmacodinâmica (PD) compreende a resposta biológica e fisiológica ao fármaco administrado.

Ao longo do crescimento, as etapas enzimáticas (envolvidas na farmacocinética), função e expressão de receptores e proteínas (envolvidos na farmacodinâmica) sofrem alterações (Ginsberg *et al.*, 2004; Roosemarijn *et al.*, 2011). No entanto, são ainda poucos os estudos, que actualmente se debruçam sobre a

farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos administrados a crianças, e das covariáveis que as influenciam, como as alterações do desenvolvimento, o estado da doença e a genética (Roosemarijn *et al.*, 2011). Contudo, nas últimas décadas, o conhecimento acerca do crescimento e desenvolvimento normais têm vindo a aumentar, assim como o reconhecimento de que as alterações no desenvolvimento afetam profundamente a resposta a fármacos e conduzem a ajustamentos na dose de acordo com a idade (Kearns *et al.*, 2003).

2.2.1 Factores que influenciam a farmacocinética

A farmacocinética descreve a variação na concentração de um fármaco no organismo ao longo do tempo, desde a sua administração até à sua eliminação, de acordo com a dose, forma, frequência e via de administração. É a fração livre de fármaco que é relevante para a ação farmacológica, pois só ela pode distribuir-se pelos tecidos alvo e sofrer absorção, metabolismo e excreção (Arnolds, 2010; Vaddady, 2010). A duração destes processos farmacocinéticos influencia a resposta ao fármaco, e depende de várias interações que ocorrem entre múltiplas células e órgãos.

Para proporcionar um tratamento eficaz e seguro é necessário compreender as variações sofridas na absorção, distribuição, metabolismo e excreção que ocorrem ao longo do desenvolvimento, e afetam a biodisponibilidade e por sua vez a dose eficaz de fármaco (Tabela 2).

Tabela 2: Fatores que podem afectar a farmacocinética. Adaptado de Molina, 2012.

Absorção		Distribuição	Metabolismo	Excreção
Oral	<ul style="list-style-type: none"> - pH gástrico - Esvaziamento gástrico - Trânsito intestinal - Desenvolvimento da mucosa intestinal - Desenvolvimento da função biliar - Metabolismo de primeira passagem - Colonização intestinal - Interação com alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> - Composição corporal - Grau de adesão às Proteínas plasmáticas - Volume de líquido cefalorraquidiano - Permeabilidade da barreira hematoencefálica 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacções de biotransformação de fase I e II - Função biliar 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluxo renal - Filtração glomerular - Secreção tubular - Reabsorção tubular
Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> - Contrações musculares - Massa muscular - Fluxo sanguíneo local 			
Rectal	<ul style="list-style-type: none"> - pH rectal - Número de dejectões 			
Percutânea	<ul style="list-style-type: none"> - Permeabilidade e grossura do estrato córneo - Grau de hidratação - Superfície corporal 			

2.2.1.1 Absorção

São vários os métodos utilizados para a administração de fármacos, sendo os mais comuns os que envolvem vias extravasculares. Um agente terapêutico administrado por qualquer via extravascular terá de ultrapassar barreiras químicas, mecânicas e biológicas de modo a ser absorvido. Deste modo, alterações nas superfícies de absorção, relacionadas com o desenvolvimento, podem influenciar a biodisponibilidade de um fármaco (Kearns *et al.*, 2003).

A maioria dos fármacos é administrada oralmente às crianças (Kearns *et al.*, 2003). Alterações do pH nos diferentes segmentos do trato gastrointestinal podem afetar diretamente tanto a estabilidade como o grau de ionização de um fármaco administrado por esta via, e deste modo influenciar a quantidade de fármaco disponível para absorção (Kearns *et al.*; 2003; Stephensen, 2005). Durante o período neonatal, o pH gástrico é relativamente elevado (superior a 4), como consequência da reduzida produção basal de ácido e de volume total das secreções gástricas (Kearns *et al.* 2003; Vans den Berg *et*

al., 2011; Walker, 2003). O pH do estômago, praticamente neutro após o parto, decresce lenta e gradualmente até alcançar valores do adulto por volta dos dois anos de idade. Assim, a administração oral de compostos lábeis à acidez, como a penicilina G, apresentam uma maior biodisponibilidade em recém-nascidos do que em lactentes e crianças. Por outro lado, fármacos que são ácidos fracos, como o fenobarbital, requerem doses orais mais elevadas para se obterem níveis plasmáticos terapêuticos (Kearns *et al.*, 2003; Yokoi, 2009; Vans Den Berg *et al.*, 2011; Carranza, 2006). Também a capacidade para solubilizar, e conseqüentemente absorver fármacos lipofílicos pode ser influenciada por alterações na função biliar dependentes da idade, como acontece por exemplo com o diazepam (Murphy & Signer, 1974). A conjugação e transporte de sais biliares imaturos no lúmen intestinal resultam em baixos níveis intra-duodenais apesar da presença de níveis sanguíneos que excedem o dos adultos (Kearns *et al.*, 2003; Piñeiro-Carrero, 2004).

O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são os determinantes primários da quantidade de fármaco presente e dispersa ao longo da superfície da mucosa do intestino delgado. No recém-nascido o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são lentos e irregulares (Daher *et al.*, 2011; Yokoi, 2009). Como consequência, para a maioria dos fármacos a quantidade absorvida por unidade de tempo será menor em recém-nascidos e lactentes do que em crianças mais velhas. Desta forma, o tempo necessário para atingir níveis plasmáticos máximos é mais longo nos mais jovens. Com o desenvolvimento da atividade motora intestinal durante os primeiros tempos da infância, há um aumento na frequência, amplitude e duração das contrações propagantes (Kearns *et al.*, 2003). Outros fatores como a formação completa das vilosidades, as alterações no fluxo de sangue esplênico durante as duas a três primeiras semanas, e as alterações na flora intestinal podem influenciar também a absorção por alteração do gradiente de concentração ao longo da mucosa intestinal (Daher *et al.*, 2011).

Vários aspectos da absorção no recém-nascido têm sido estudados, mas falta informação principalmente sobre o papel de algumas enzimas no processo de digestão, e o modo como o desenvolvimento da atividade enzimática intestinal e transportadores de efluxo podem alterar a biodisponibilidade de fármacos. Os poucos estudos de biodisponibilidade que examinaram a absorção de fármacos (e.g., fenobarbital, sulfonamidas e digoxina) sugerem que ambos os processos de transporte ativo e passivo estão completamente desenvolvidos aos quatro meses (Daher *et al.*, 2011; Kearns *et al.*,

2003). O exame de biopsias duodenais e jejunais de lactentes e crianças permitiram o estudo de alguns processos enzimáticos nestas faixas etárias, demonstrando que as atividades de enzimas como a epóxido-hidroxilase e glutathiona-peroxidase são pouco dependentes da idade, enquanto os citocromos P-450 1A1 aumentam com a idade; e outras como a glutathiona-s-transferase diminuem da infância até à adolescência (Daher *et al.*, 2011; Kearns *et al.*, 2003).

Alterações no desenvolvimento podem também alterar a absorção de fármacos por vias extra-vasculares. O aumento da absorção percutânea durante a infância deve ser tido em conta, em parte, pela presença de um extrato córneo fino, especialmente no recém-nascido prematuro, e pela maior perfusão cutânea e hidratação da epiderme, relativamente ao adulto. A taxa de superfície corporal total em relação à massa corporal em lactentes e crianças jovens é muito superior à dos adultos. Estes fatores conduzem a que a exposição de lactentes e crianças a fármacos de aplicação tópica (e.g., corticosteróides, anti-histamínicos e anti-sépticos) seja superior à dos adultos, com consequentes efeitos tóxicos em alguns casos; diminuindo para valores próximos dos do adulto por volta dos 3 a 5 anos de idade (Ginsberg *et al.*, 2004; Kearns *et al.*, 2003; Walker *et al.*, 2003; Yokoi, 2009). Disrupções cutâneas (e.g., abrasões, eczema, queimadura) aumentam a absorção em crianças de qualquer idade (Yokoi, 2009).

Fármacos administrados por via intramuscular são absorvidos erraticamente devido à variabilidade nas suas características químicas, ao local de injeção, a variações na massa muscular entre as crianças ou a estados de doença. As injeções intramusculares são evitadas em crianças por causa da dor e possibilidade de danos no tecido, mas quando necessárias, fármacos solúveis em água são os preferidos pois não precipitam no local da injeção (Manual Merck, 2011; Walker *et al.*, 2003). Nos recém-nascidos e lactentes, o fluxo sanguíneo músculo-esquelético reduzido e contração muscular ineficiente (responsáveis pela dispersão de fármacos) podem reduzir a absorção intramuscular de fármacos. Contudo, a influência destes fatores na biodisponibilidade pode ser compensada pela relativa elevada densidade capilar músculo-esquelética (Kearns *et al.*, 2003).

A terapia transretal é geralmente apropriada em emergências quando a via IV não está disponível (e.g., uso retal de diazepam para episódios de epilepsia). O local de colocação do fármaco na cavidade rectal pode influenciar a absorção devido à diferença

nos sistemas de drenagem venosos. No entanto, o mecanismo de absorção rectal é em parte semelhante ao que acontece na parte superior do tracto gastrointestinal, apesar das diferenças de pH (Manual Merck, 2011; Walker *et al.*, 2003). A biodisponibilidade de alguns compostos administrados por via rectal pode estar aumentada em recém-nascidos e lactentes; muito mais devido à imaturidade do desenvolvimento do metabolismo hepático do que ao aumento da translocação ao nível da mucosa. Contudo, os lactentes têm um número mais elevado de contrações pulsáteis de grande amplitude no reto em relação aos adultos, o que pode promover a expulsão de formas farmacêuticas sólidas, diminuindo a absorção de fármacos (Kearns *et al.*, 2003).

A administração intrapulmonar de fármacos em lactentes e crianças tem vindo a aumentar. Embora o principal objetivo desta via de administração seja alcançar um efeito predominantemente local, pode ocorrer também exposição sistémica. Um exemplo da absorção sistémica de fármacos por esta via pode ser evidenciado no caso do uso de corticosteróides no tratamento de rinite alérgica que levaram à manifestação de sintomas da doença de Cushing e supressão do crescimento em algumas crianças (Walker *et al.*, 2003). Alterações ao longo do desenvolvimento na arquitetura do pulmão e da capacidade ventilatória, alteram os padrões de disposição do fármaco e conseqüentemente a absorção sistémica após a administração intrapulmonar. (Kearns *et al.* 2003). Infelizmente, a investigação tem-se focado mais no efeito que o dispositivo ou a formulação tem na disposição dos fármacos inalados do que na taxa e extensão da sua absorção pulmonar.

2.2.1.2 Distribuição

Os vários fatores que determinam a distribuição de fármacos no corpo estão sujeitos a alterações com a idade. Nestes incluem-se a composição corporal, as características de ligação ao tecido e os valores de proteínas plasmáticas ligantes, o volume de líquido cefalorraquidiano e a permeabilidade da barreira hematoencefálica (Molina, 2011; Vans Den Berg *et al.*, 2011; Walker *et al.*, 2003). Destes fatores, a composição corporal e a afinidade às proteínas plasmáticas, são os mais determinantes

para as alterações nos espaços fisiológicos, nos quais um fármaco se pode distribuir (Crom, 1994; Roosemarijn *et al.*; Yokoi, 2009).

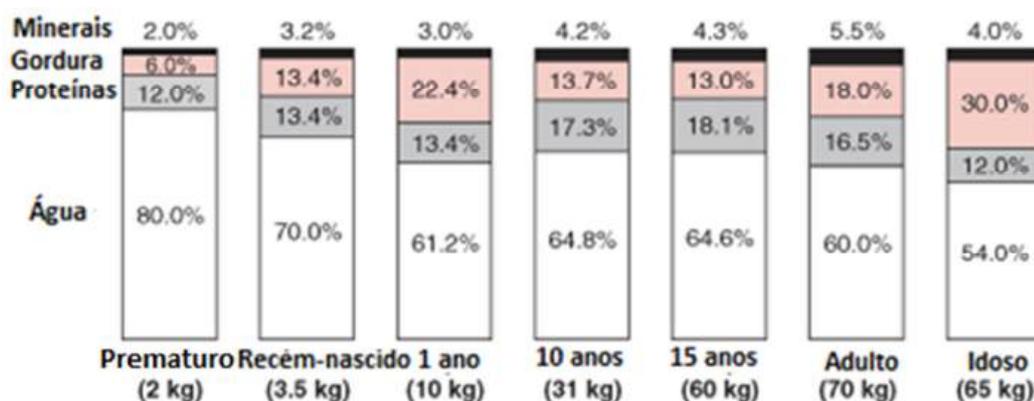


Figura 1: Alterações na composição corporal ao longo do desenvolvimento. Adaptado de Manual Merck.

À nascença, há um aumento marcado na percentagem de água relativamente ao peso corporal total, contrastando com uma diminuta percentagem de tecido adiposo. Desde a infância até à idade adulta, ocorre gradualmente uma variação inversa destes valores, ocorrendo uma diminuição na percentagem de água e o aumento na de lípidos (Figura 1). A elevada percentagem de água em conjunto com o facto de os reservatórios adiposos conterem mais água do que lípidos, levam à diminuição da partição, e assim do tempo de meia vida e volume de distribuição de fármacos lipofílicos, resultando numa menor retenção de moléculas lipossolúveis (Ginsberg *et al.*, 2004). Por outro lado, moléculas hidrossolúveis tendem a ter um maior volume de distribuição devido ao grande volume de água (Kearns *et al.*, 2003). Deste modo, são requeridas doses (por kg de peso corporal) mais elevadas de fármacos hidrossolúveis em crianças mais jovens; e doses mais baixas em crianças mais velhas para evitar toxicidade.

Alterações na composição e quantidade de proteínas plasmáticas circulantes como a albumina e a α 1-glicoproteína ácida também influenciam a distribuição de fármacos com capacidade de ligação às mesmas (Ginsberg *et al.*, 2004; Kearns *et al.*, 2003; Vans Den Berg *et al.*, 2011). Nos recém-nascidos, a quantidade de proteínas plasmáticas totais é baixa, aproximando-se da dos adultos entre os 10 a 12 meses de idade (Yokoi, 2009). Qualitativamente, a presença de albumina fetal, que têm uma afinidade reduzida por ácidos fracos, e um aumento em substâncias como a bilirrubina e ácidos gordos livres, que são capazes de deslocar fármacos dos locais de ligação à

albumina durante o período neonatal, podem também contribuir para frações livres mais elevadas de fármacos em recém-nascidos (Ginsberg *et al.*, 2004; Kearns *et al.*, 2003; Vans Den Berg *et al.*, 2011). Esta limitação na capacidade das proteínas ligantes pode levar quer a um aumento dos efeitos farmacológicos quer das reações adversas (Ginsberg *et al.*, 2004; Vans Den Berg *et al.*, 2011). Outros fatores associados com o desenvolvimento e a doença, tais como a variação no fluxo sanguíneo, a perfusão dos órgãos, a permeabilidade das membranas celulares e alterações no balanço ácido-base e no débito cardíaco, podem também influenciar a ligação de fármacos e a sua distribuição (Crom, 1994; Kearns *et al.*, 2003).

Embora grande parte da distribuição de um fármaco seja o resultado de difusão passiva simples de acordo com gradientes de concentração, a expressão no tecido de transportadores capazes de produzir uma barreira biológica também contribui para a variação na distribuição do fármaco. A *p*-glicoproteína, um membro de uma família de transportadores de efluxo capazes de extrair seletivamente toxinas e xenobióticos das células (“*ATP-binding cassette*”), é um dos exemplos. A expressão e localização da *p*-glicoproteína num tecido específico facilita a captação celular de substratos xenobióticos nesses locais daí a sua importância (Rao *et al.*, 2010). Os dados relativos à expressão da *p*-glicoproteína em humanos são limitados. Um único estudo sobre a expressão da *p*-glicoproteína no sistema nervoso central, em tecido obtido de recém-nascidos nascidos entre as 23 e as 42 semanas de gestação, sugere um padrão de localização semelhante ao dos adultos, embora os níveis de expressão sejam mais baixos (Kearns *et al.*, 2003). Esta imaturidade da barreira hematoencefálica em recém-nascidos e lactentes facilita a penetração de fármacos no sistema nervoso central, nomeadamente dos mais lipossolúveis. A preocupação com a suscetibilidade a alguns fármacos é por isso maior, nomeadamente aqueles que atuam no sistema nervoso central, como os anestésicos.

2.2.1.3 Metabolização

Os fármacos podem sofrer metabolização ou ser eliminados intactos. A maioria dos fármacos antes de alcançarem a circulação sistêmica, principalmente os administrados por via oral, que através da veia porta vão para o fígado, são parcialmente removidos ou metabolizados, por um processo chamado efeito de primeira passagem. Este metabolismo de primeira passagem pode reduzir a biodisponibilidade dos fármacos, pelo que, os fármacos administrados por via oral apresentam na maioria das vezes, doses maiores que os administrados por outras vias (Molina, 2011).

A metabolização, ou biotransformação, refere-se ao conjunto de transformações que uma substância sofre no organismo, e que pode resultar na sua inativação e eliminação ou em metabolitos ativos que podem ter ação terapêutica ou apresentar toxicidade (Piñeiro-Carrero, 2004). As reacções de biotransformação podem ser divididas em duas categorias principais, as reacções de fase I, ou de activação, e as reacções de fase II ou destoxificação, como apresentado na Tabela 3. O fígado é o principal órgão de metabolização no organismo, mas não o único, podendo esta ocorrer em maior ou menor extensão em todos os tecidos (Vans Den Berg *et al.*, 2011).

Tabela 3: Classificação das reacções de biotransformação. Adaptado de Piñeiro-Carrero, 2004 e Vans Den Berg *et al.* 2011.

Reacções de Biotransformação		
Reacções de fase I		Reacções de fase II
Oxidação	Pelo sistema microsomal hepático Cit. P450	Hidroxilação, Epoxidação, Oxigenação e N-hidroxilação, Desalquilação, Transferência de grupo oxidativo, Quebra de ésteres, Desidrogenção
	Por mecanismos não microsomias	Oxidação de álcoois e aldeídos, oxidação de purinas, desaminação oxidativa (monoaminoxidases e diaminoxidases)
Redução		Azo e nitroredução
Hidrólise		Hidrólise de ésteres e hidrólise de amidas
		Sulfatação Glucuronidação Conjugação com glutatona Conjugação com aminoácidos Acetilação Metilação

Alterações importantes na biotransformação de fármacos ao longo do desenvolvimento, conduzem à necessidade de adequar a administração de acordo com a idade. Associado ao desenvolvimento enzimático, devem também ser consideradas as variações alélicas individuais, ou seja a farmacogenómica, dado que ambos os factores regulam a biotransformação dos fármacos (Piñeiro-Carrero, 2004; Vans Den Berg *et al.*, 2011).

2.2.1.3.1 Desenvolvimento das enzimas de fase I

A família das enzimas citocromo P450 (CYP) inclui inúmeras isoformas e são as responsáveis pela maior parte das reações de metabolização de fase I. Os CYPs catalisam a oxidação de uma grande variedade de compostos, entre eles 90% dos fármacos prescritos (Vans Den Berg *et al.*, 2011). Embora o feto tenha a capacidade de metabolizar muitos xenobióticos, ao longo do desenvolvimento ocorrem variações drásticas na expressão de CYPs (Kearns *et al.*, 2003). Verifica-se uma variação no conteúdo microsomal hepático entre os 0,3 nmol/mg de proteína microsomal no feto para os 0,5 no adulto (Piñeiro-Carrero, 2004).

O CYP3A7 é a isoforma CYP predominantemente expressa no fígado do feto, protegendo-o de potenciais agentes teratogénicos como os derivados do ácido retinóico. A expressão do CYP3A7 aumenta ligeiramente após o nascimento e depois diminui rapidamente para níveis que são indetectáveis na maioria dos adultos (Kearns *et al.*, 2003; Piñeiro-Carrero, 2004; Vans Den Berg *et al.*, 2011). No adulto, dá lugar ao CYP3A4, responsável por cerca de 50% do metabolismo do sistema P450 (Leucuta, 2006). Algumas horas após o nascimento, surge a actividade CYP2E1 e CYP2D6. Os CYP3A4 e CYP2C (CYP2C9 e CYP2C19) surgem durante a primeira semana de vida, enquanto o CYP1A2 é o último CYP hepático a aparecer, entre o primeiro e o terceiro meses de vida, e requer alguns anos para atingir os níveis de expressão do adulto (Kearns *et al.*, 2003; Piñeiro-Carrero, 2004; Yokoi, 2009).

Outras enzimas, que não pertencem ao sistema microsomal hepático, como as flavina monooxigenases (FMO), sofrem também uma transição de expressão fetal para adulta. No feto a FMO1 é a mais abundante mas 72 horas após o nascimento a sua

expressão é suprimida, já a FMO3 surge aos 4 meses e leva 10 anos a atingir os valores do adulto (Vans Den Berg *et al.*, 2011). Enzimas como a álcool e a aldeído desidrogenases, apresentam padrões de expressão residuais no feto ou são expressas apenas após o nascimento (Piñeiro-Carrero, 2004) e apresentam padrões de expressão variáveis até à idade adulta, contudo, como não têm uma intervenção tão abrangente na metabolização de xenobióticos como as enzimas da família dos CYP, são poucos os estudos existentes sobre as mesmas.

2.2.1.3.2 Desenvolvimento das enzimas de fase II

Muitos dos compostos que sofrem metabolismo de fase I, permanecem em circulação e são submetidos a reações de metabolização de fase II, onde ocorre conjugação com compostos endógenos, aproveitando na maior parte das situações, os grupos funcionais adicionados na fase I. Estas reações resultam normalmente na inativação farmacológica ou destoxificação, embora sejam também conhecidos alguns casos de bioativação. A conjugação pode também produzir substratos para enzimas de transporte específicas, facilitando a sua eliminação (McCarver *et al.*, 2002).

A ontogenia das reações de conjugação (que envolvem as enzimas de fase II) está menos bem estabelecida do que a envolvida nas reações de fase I. Embora algumas isoformas possam estar maduras num recém-nascido de termo, podem ocorrer modificações substanciais nos padrões e níveis de expressão das diferentes isoformas ao longo do desenvolvimento; havendo ainda algumas que não são detetadas no feto e que surgem apenas após o nascimento (Anderson, 2009; Vans Den Berg *et al.*, 2011).

Os dados disponíveis indicam que as isoformas individuais da UGT têm perfis de maturação únicos com consequências na farmacocinética. Por exemplo a glucuronidação do acetaminofeno (paracetamol), substrato da UGT1A6 e em menor extensão do UGT1A9, está diminuída em recém-nascidos e crianças pequenas quando comparada com adolescentes e adultos (Kearns *et al.*, 2003). Num outro exemplo, a glucuronidação da morfina, um substrato da UGT2B7, pode ser detetada em bebés prematuros com a idade gestacional de 24 semanas, quadruplicando entre as 27 e as 40

semanas de idade pós-concepcional e demonstrando que a clearance da morfina está correlacionada com a idade pós-concepcional, sendo necessário um aumento correspondente na dose de morfina para manter uma analgesia efetiva (Kearns *et al.*, 2003).

Outra enzima de fase II, responsável pela biotransformação de um grande número de fármacos e compostos químicos, que sofre grandes alterações ontogênicas e polimórficas é a N-acetiltransferase 2 (NAT2). Embora sejam vários os estudos sobre a associação entre os diferentes polimorfismos e a suscetibilidade a doenças, são poucos os que apresentam dados sobre a ontogenia da sua expressão, como acontece para a maioria das enzimas de fase II (McCarver *et al.*, 2002). Os poucos dados disponíveis indicam que por volta dos 15 meses de idade, cerca de 50% das crianças são acetiladores lentos, e por volta dos 3 anos a NAT2 é totalmente expressa, embora atinja a competência máxima aos 12 meses de idade (Piñeiro-Carrero, 2004).

Uma observação consistente em estudos clínicos de fármacos metabolizados no fígado é a de um aumento dependente da idade da clearance plasmática em crianças de idade inferior a 10 anos, em comparação ao adulto, o que leva à necessidade de doses maiores baseadas no peso corporal (Kearns *et al.*, 2003). Os mecanismos subjacentes a estes aumentos dependentes da idade na clearance plasmática de fármacos são pouco conhecidos.

A capacidade funcional do fígado e a maturação dos sistemas enzimáticos em geral são fatores de grande importância para a determinação da posologia. Embora seja difícil estabelecer um padrão de metabolização para cada fármaco, dadas as alterações observadas ao longo das várias etapas do desenvolvimento.

2.2.1.4 Excreção

Quer seja diretamente ou após biotransformação, os fármacos são essencialmente eliminados do organismo pela urina e em alguma escala pela via biliar.

Em pequenas quantidades são também excretados pelo suor, saliva, secreções nasais, e leite em mães que amamentam (Struys *et al.*, 2006).

A adaptação à vida extra-uterina inclui um rápido desenvolvimento da produção e secreção de ácidos biliares pelo fígado do recém-nascido (Murphy & Signer, 1974). Os hepatócitos transportam ativamente moléculas de elevado peso molecular para a biliar, num processo que pode sofrer saturação e ser inibido por outros fármacos. Alguns fármacos requerem conjugação, mas outros podem ser excretados na biliar sem sofrer alterações (Struys *et al.*, 2006). A conjugação e transporte de sais biliares imaturos no lúmen intestinal, podem influenciar a capacidade para solubilizar, e consequentemente absorver fármacos lipofílicos (Murphy & Signer, 1974).

A maioria dos medicamentos e metabolitos são eliminados pelo rim. A maturação da função renal é um processo dinâmico que se inicia na organogénese fetal e se completa cedo na infância. Em humanos a nefrogénese inicia-se às 5 semanas de gestação e os nefrónios tornam-se funcionais às 8 semanas. A filtração glomerular (TFG) inicia-se às 6 semanas de gestação e atinge os valores de um recém-nascido de termo entre as 32 e as 35 semanas, altura em que se completa a nefrogénese (Chen *et al.*, 2006). À nascença, os rins são anatomicamente e funcionalmente imaturos. A TFG é de aproximadamente 2 a 4 ml por minuto per 1.73 m^2 em recém-nascidos, mas pode ser tão baixa como 0,8 ml por minuto per 1.73 m^2 em prematuros, aumentando rapidamente durante as duas primeiras semanas de vida, pelo aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular renal, e depois de forma constante até se atingir valores iguais aos do adulto entre os 8 e os 12 meses de idade (Chen *et al.*, 2006; Ginsberg *et al.*, 2011; Kearns *et al.*, 2003, Molina, 2011). No entanto a TFG continua a aumentar, ultrapassando os valores do adulto até à pré-puberdade e atinge o máximo por volta dos cinco anos de idade, como representado na Figura 2 (Chen *et al.*, 2006). Isto resulta numa clearance, para alguns fármacos excretados por esta via, superior à do adulto com conseqüente necessidade de aumento da dose de fármaco, em crianças nesta faixa etária.

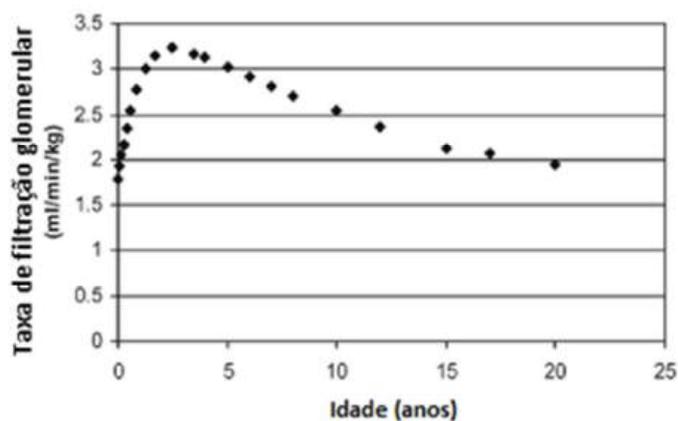


Figura 2: TFG em humanos em função da idade. Adaptado de Chen *et al.*, 2006.

O desenvolvimento da função renal pode alterar drasticamente a clearance plasmática de compostos com extensa eliminação renal, representando um fator determinante na seleção da dose adequada de acordo com a idade (Kearns *et al.*, 2003). A eliminação renal está dependente do balanço entre os processos de filtração, secreção e reabsorção que apresentam tempos de maturação diferentes, pelo que é difícil prever a depuração renal de medicamentos que são eliminados por mais do que um mecanismo (Carranza, 2003, Molina 2011). A secreção tubular está imatura à nascença e atinge a capacidade adulta durante o primeiro ano de vida. No entanto, a informação acerca dos mecanismos envolvidos na ontogenia e expressão dos transportadores responsáveis pelos processos de secreção e reabsorção tubular é ainda pouca.

A função do rim na excreção de xenobióticos em crianças é refletida pela clearance e tempo de meia vida de fármacos testados em estudos de farmacocinética pediátricos (Ginsberg *et al.*, 2004). Num estudo realizado com a furosemida verificou-se que a clearance renal no recém-nascido é mais de 10 vezes inferior à do adulto, sendo que apenas por volta dos 2 meses de idade ambos os valores se assemelham (Ginsberg *et al.*, 2004). Num outro realizado com a gentamicina, que é excretada pelo glomérulo, observa-se uma correlação entre a clearance plasmática do fármaco e o desenvolvimento da função renal (Tabela 4) (Walker *et al.*, 2003).

Tabela 4: Clearance renal da gentamicina. Adaptado de Walker *et al.*, 2003).

	Tempo de meia vida plasmática
Prematuros com peso inferior a 1,5 kg	11.5 h
Prematuros com peso entre 1,5-2 kg	8 h
Recém-nascidos de termo com menos de 1 semana	5.5 h
Lactentes com 1 semana a 6 meses	3-3.5 h
Crianças com mais de 6 meses a adultos	2-3 h

O desenvolvimento do perfil de eliminação renal é consistente com o que se sabe acerca da fisiologia renal nos primeiros tempos de vida quando o fluxo sanguíneo e a filtração glomerular estão substancialmente reduzidos, e os sistemas de transporte (secreção) são deficientes (Ginsberg *et al.*, 2004). A falha na avaliação do desenvolvimento da função renal para o ajuste no regime posológico pode resultar na exposição de lactentes a níveis séricos potencialmente tóxicos de fármaco. Assim, para fármacos que são principalmente eliminados pelo rim, dever-se-á proceder à individualização dos regimes posológicos, ajustando-os à idade, (Ginsberg *et al.*, 2004; Kearns *et al.*, 2003).

2.2.2 Factores que influenciam a farmacodinâmica

A farmacodinâmica é a disciplina que se ocupa do estudo da ação dos fármacos no organismo, descrevendo a intensidade do seu efeito e relacionando a concentração com a eficácia e toxicidade a ele associadas (Kethleen *et al.*, 2008; Kearns *et al.*, 2003; Molina 2011). Embora seja aceite de um modo geral que o desenvolvimento pode alterar a ação e a resposta a um fármaco, é pouca a informação existente acerca do efeito da ontogenia humana em interações entre fármaco e recetor e as consequências dessas interações. Esta escassez de informação deve-se não só às dificuldades

encontradas na medição do efeito de um fármaco, mas também às considerações éticas que envolvem a introdução de crianças saudáveis em estudos farmacológicos.

A maior parte da informação conhecida acerca da ontogenia da farmacodinâmica em crianças advém de estudos em animais, estudos *in vitro* e da recolha de informação de experiências clínicas, no entanto estes estudos apresentam limitações. No caso dos estudos em animais, as diferenças entre espécies podem comprometer o estabelecimento de correspondência com os resultados observados em humanos; do mesmo modo, que o estudo *in vitro* num tecido isolado e fora da sua estrutura apresenta limitações.

Marshall *et al.* utilizou métodos *in vitro* para estudar diferenças na farmacodinâmica da ciclosporina relacionadas com a idade. A ciclosporina é um imunossupressor largamente utilizado após transplantes alográficos e no tratamento de muitas doenças auto-imunes, tanto em doentes pediátricos como em adultos. Este fármaco possui um intervalo terapêutico estreito, o que representa um potencial risco para os doentes que o utilizam; a exposição prolongada a concentrações plasmáticas supraterapêuticas pode levar a falência orgânica irreversível, enquanto a exposição a concentrações subterapêuticas pode conduzir a rejeição no caso de pacientes transplantados (Marshall and Kearns, 1999). Neste estudo foram utilizados leucócitos de doentes de várias idades, tendo-se verificado uma resposta imunossupressora superior em lactentes quando comparada com crianças mais velhas. (Marshall and Kearns, 1999).

Estudos de farmacodinâmica utilizando a varfarina parecem também suportar a ideia de que existem diferenças nos alvos terapêuticos, relacionadas com a idade. A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado no mundo (I.W.P.C., 2009), e a sua metabolização é essencialmente hepática e mediada pelo citocromo P450 (CYP2C9). (Hirsh *et al.*, 2003). O sistema de coagulação, que determina a sensibilidade aos efeitos anticoagulantes da varfarina, difere da criança para o adulto, estando demonstrado que as concentrações séricas de algumas proteínas coagulantes estão diminuídas em crianças (I.W.P.C., 2009). Ao nível da farmacodinâmica, está demonstrado que as crianças apresentam uma resposta aumentada à varfarina, pelo que este factor deverá também ser considerado para o ajuste da dose a ser administrada (Katahashi *et al.*, 2000).

2.2.3 Farmacogenómica Pediátrica

Para além dos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos que afetam o metabolismo e determinam a ação dos fármacos, outro fator também importante é a farmacogenómica. Em particular, as alterações na expressão de genes envolvidos na distribuição, activação e metabolização de fármacos e a variabilidade imposta pela genética interindividual. É portanto essencial, que a contribuição relativa quer da ontogenia quer da variação genética esteja bem caracterizada, para facilitar a compreensão das relações dose-exposição-resposta de medicamentos nas várias subpopulações pediátricas, uma etapa chave na optimização da segurança e eficácia dos tratamentos para a uma determinada idade ou estado de desenvolvimento

A resposta a uma dada terapia pode ser altamente variável e imprevisível entre os doentes. Alguns doentes poderão mesmo desenvolver reações adversas significativas a pequenas doses de um fármaco enquanto outros poderão requerer doses substancialmente mais elevadas do mesmo fármaco para alcançar uma resposta terapêutica semelhante. A resposta a um fármaco pode ser influenciada por variações genéticas (farmacogenética) e variações na comunicação entre os genes e/ou no genoma (farmacogenómica) (Kennedy, *et al.*, 2011).

A farmacogenómica é o estudo dos factores genéticos que influenciam a variabilidade na resposta a fármacos entre os doentes. Esta disciplina integra conhecimentos de farmacocinética e farmacodinâmica. Para esta ciência é de particular relevância a identificação de polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras, transportadores e alvos de fármacos, e o seu efeito na eficácia e toxicidade dos fármacos para cada individuo (Crews *et al.*, 2011). Com o completar do mapeamento do Genoma Humano em 2003, disponibilizaram-se a informação e as ferramentas necessárias para identificar importantes associações gene-resposta. O aumento do número de testes genéticos disponíveis em laboratório e a diminuição dos custos analíticos também facilitaram a aplicação de testes de farmacogenómica. A promessa da criação de “medicamentos personalizados” está assim progressivamente a tornar-se numa realidade (Kennedy, 2011).

A genómica irá desempenhar um papel importante no desenvolvimento, regulação e prescrição de fármacos num futuro próximo. Para o farmacêutico, a

genômica representa uma poderosa ferramenta, que pode ser utilizada para o desenvolvimento de tratamentos individualizados, que permitem a seleção do fármaco correto, na dose correta para o doente certo, reduzindo o número de reações adversas. A aplicação prática da farmacogenômica tem no entanto sido mais lenta do que o esperado após a conclusão do projeto Genoma Humano, contudo continua a ser grande o incentivo à investigação nesta área (Kennedy, *et al.*, 2011).

A aplicação da farmacogenômica em crianças representa um desafio técnico, ético e interpretativo único, que requer a competência de farmacêuticos com especialização e treino em pediatria. Os seus conhecimentos permitem-lhe determinar o modo como a associação de um gene a uma dada resposta pode variar em crianças de diferentes idades e o modo como podem ser extrapolados os resultados obtidos no adulto (Kennedy, *et al.*, 2011, Moran *et al.*, 2011). O farmacêutico representa um contributo importante para a integração da farmacogenômica na prática clínica também pela capacidade de interpretação dos resultados dos testes. Com base nestes é feita a seleção do fármaco e a recomendação da dose. No entanto o farmacêutico poderá também participar na elaboração de protocolos e investigação de novos testes (Moran *et al.*, 2011).

Atualmente, a farmacogenômica representa uma disciplina fundamental na formação de um farmacêutico, no entanto a componente prática na maioria das escolas de farmácia é na maioria dos casos insuficiente, especialmente em áreas relacionadas especificamente com a pediatria. Conhecimentos práticos mais aprofundados são normalmente adquiridos em pós-graduações e projetos de investigação em que os farmacêuticos participem (Kennedy, *et al.*, 2011).

2.2.4 Gravidez e Aleitamento

Durante a gravidez o feto pode ser exposto a vários medicamentos e outros compostos por transferência placentária e o lactente através do leite materno. O efeito

deste contacto depende de vários factores, entre eles o tipo de medicamento administrado, a quantidade que atravessa a placenta ou passa para o leite materno, a farmacodinâmica do medicamento ou o perfil genético da mãe e do filho, entre outros. Estima-se que 75-86% das grávidas tomem em algum momento pelo menos um medicamento. Este número elevado e o risco potencial de produzir efeitos tóxicos que representa, tornam necessário garantir que o benefício obtido com um determinado tratamento supera os riscos potenciais a que o feto se submete (Molina, 2011).

Cerca de 2-3% das anomalias congénitas são induzidas por medicamentos. A escolha do melhor tratamento para uma mulher grávida é problemática dada a pouca informação existente nesta área. Quando é aprovada a comercialização de um determinado medicamento, o conhecimento associado à gravidez limita-se aos resultados de estudos pré-clínicos em animais e à exposição humana accidental. Não existindo nenhuma abordagem que permita estabelecer de forma absoluta e definitiva a segurança e o risco dos fármacos na gravidez. De acordo com a evidência disponível, o número de fármacos comprovadamente teratogénicos em humanos é pequeno (Anexo I) (Infarmed, 2001).

O uso de medicamentos por mulheres grávidas pode estar associado a exposição inadvertida, quando uma mulher em idade fértil fica inesperadamente grávida enquanto faz algum tipo de medicação, quando é doente crónica ou devido a estados agudos de doença que ocorrem durante a gravidez. No caso de situações agudas que possam surgir, uma vez que na maioria das vezes são de pouca gravidade, deve sempre que possível optar-se por um tratamento não medicamentoso. No caso de não existirem alternativas e sempre que possível o seu uso deve ser diferido para depois do primeiro trimestre, deve ser usada a mais baixa dose eficaz e durante período de tempo mais curto possível e evitar-se o uso de medicamentos novos, uma vez que o seu perfil de segurança é menos conhecido (Infarmed, 2001).

É durante o primeiro trimestre da gravidez, que a administração de fármacos envolve mais riscos. Este é o período da diferenciação embriológica e a introdução de substâncias químicas pode interferir com este processo, resultando em mal formações fetais. Diz-se que um agente é teratogénico quando introduz uma alteração à morfologia e fisiologia normais do feto (GPUIM, 2008).

Dada a imaturidade metabólica do recém-nascido, a passagem de medicamentos pelo leite materno, representa igualmente um perigo potencial de toxicidade. O principal parâmetro que determina a penetração de um fármaco no leite materno é a ligação às proteínas plasmáticas. A fração ligada à proteína permanece na circulação materna, enquanto a fração de medicamento livre pode ser transferida para o leite, deste modo fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas têm menor possibilidade de exposição. As variações na composição do leite materno são também um fator importante, uma vez que as propriedades físico-químicas dos fármacos (pH, peso molecular, tempo de meia vida) e o meio biológico no qual se encontram são determinantes para a quantidade de substância que é excretada no leite materno (GPUIM, 2008). Cerca de 90% das mulheres recebem em algum momento medicamentos durante a primeira semana pós-parto, pelo que é importante considerar os riscos que estes representam para a criança. Em alguns casos aconselha-se mesmo a interrupção do aleitamento (Molina, 2011).

2.3 Administração de medicamentos em Pediatria

A administração de medicamentos em pediatria requer conhecimentos específicos não só das formas farmacêuticas disponíveis mais adaptadas a cada doente, como do modo como são administradas. Um terço dos erros de medicação que resultam em reações adversas produz-se durante a administração de fármacos.

As particularidades do doente pediátrico ao nível do desenvolvimento, bem como as questões éticas associadas aos estudos clínicos de medicamentos nesta população, conduzem à escassez de alternativas terapêuticas. Estas condições levam a que praticamente todas as áreas da medicina pediátrica registem alguma dificuldade no acesso a medicamentos que tenham sido submetidos a uma avaliação específica para a população pediátrica.

O facto de não existirem fármacos desenhados para crianças obriga à manipulação de apresentações de adulto e à necessidade de doses individualizadas de

acordo com o peso e a idade do doente, o que aumenta o risco de reações adversas (Molina, 2011).

O farmacêutico deverá na hora de dispensar o fármaco, saber avaliar qual a forma mais adequada de acordo com a idade e situação clínica do doente. No sentido de auxiliar na determinação da forma farmacêutica mais adequada de acordo com cada grupo etário, a EMA criou um documento (“*Reflexion paper: formulations of choice for the pediatric population*”) no qual reúne informação disponível acerca de formulações pediátricas (CHMP, 2006; Molina 2011). No anexo II é apresentada a tabela que correlaciona via de administração e dose com a idade.

2.3.1 Fatores que influenciam a administração de medicamentos

A capacidade de usar diferentes formas farmacêuticas varia com a idade, o desenvolvimento físico, a compreensão e o desenvolvimento psicológico. É importante saber a partir de que momento pode uma criança, de forma segura, tomar um comprimido ou cápsula, mas há diferenças interindividuais importantes que é preciso considerar. A textura, cheiro e aroma são fatores também importantes na administração de fármacos por via oral. É pouco provável que uma criança tolere a administração de repetida de medicamentos incômodos, stressantes e dolorosos (Molina 2011).

O estado de saúde é determinante na escolha da via de administração. Doentes pediátricos gravemente doentes podem estar assustados e ser menos cooperantes que o normal. Nestes casos são preferíveis formas líquidas, pois uma criança agitada poderá engasgar-se com uma forma sólida, ou rectal, no caso da existência de vômitos. Nos doentes crónicos, em que há administração contínua de medicamentos, é possível introduzir a administração de formas sólidas mais cedo, em idades entre os 3 e os 5 anos. É importante também ter em consideração a facilidade da administração dos fármacos, que na maior parte dos casos é feita pelos pais (Molins, 2011; Nunn & Williams, 2004).

Na adolescência inicia-se a independência dos adultos e é frequente o doente querer ser responsável pela sua medicação, pelo que é importante estar atento a se a

medicação é feita de modo correto. As formas farmacêuticas discretas e facilmente transportáveis são por isso cada vez mais importantes neste contexto. Também as diferenças culturais são um fator importante, uma vez que a aceitação de determinadas vias de administração varia entre países e com a religião. Por exemplo a via de administração rectal não é aceite em países como o Reino Unido (Molina, 2011).

2.3.2 O uso de soluções extemporâneas em Pediatria

Na farmacologia e clínica pediátrica, o foco de interesse é quase sempre o princípio ativo, quando se pretende determinar a dose ou avaliar o efeito e as reações adversas. No entanto, a formulação é fundamental uma vez que determina, na prática, se o fármaco pode ou não ser administrado ao doente pediátrico, influenciando também na sua farmacocinética (Nunn & Williams, 2004; Kimland & Odelind, 2012).

O desenvolvimento de formulações apropriadas para crianças representa um desafio para a investigação farmacêutica. Ao contrário dos adultos, onde as formas sólidas orais como os comprimidos e cápsulas são aceitáveis para a maioria dos doentes, o doente pediátrico pode incluir prematuros, recém-nascidos e lactentes que apresentam uma grande variedade de necessidades. No entanto, apresentações com múltiplas doses e em formulações líquidas, raramente são comercializadas (Nunn & Williams, 2004). No sentido de preencher esta necessidade, quando um fármaco apenas está disponível na forma oral, é frequente esmagar comprimidos ou abrir cápsulas e misturar o conteúdo com os alimentos ou numa bebida. Nestes casos o princípio ativo é diluído, pelo que pode ocorrer uma distribuição incompleta ou erros de preparação. Em alternativa, podem ser preparadas formulações extemporâneas, sem que se conheçam muitas vezes a sua estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade, toxicidade e sabor, razões que representam uma desvantagem para o paciente pediátrico. A Farmacopeia e o Formulário Galénico são utilizados como regulamentos oficiais das preparações extemporâneas, no entanto muitas das preparações representam utilizações *off-label* de

produtos licenciados para outras utilizações, o que torna difícil garantir a qualidade dos produtos e a harmonização das formulações extemporâneas (Kimland & Odelind, 2012).

As preparações extemporâneas incluem modificações relativamente ao produto comercializado e podem ser consideradas medicamentos não licenciados. Num estudo publicado em 2008 por Giam e McLachlan foi analisado o uso de preparações extemporâneas na população pediátrica, tendo-se verificado que a nível hospitalar mais de 40% das doses necessitaram de ser preparadas para poderem ser administradas (Giam e McLachlan, 2008).

3. Segurança na utilização de fármacos em pediatria

Cerca de 100 milhões da população Europeia são crianças com idade inferior a 18 anos de idade (Kimland, 2010), um número que representa uma percentagem substancial de potenciais utilizadores de fármacos. Estudos acerca da utilização de fármacos nos cuidados de saúde primários demonstraram que as crianças, principalmente lactentes e crianças em idade pré-escolar recebem quantidades significativas de fármacos. Num estudo desenvolvido no Reino Unido em 2004, verificou-se que foi realizada a prescrição de 35,7 milhões de fármacos para crianças com menos de 16 anos, o que representa uma média de 4,5 itens por criança entre os 0 e 15 anos (Headley & Northstone, 2007).

Embora seja significativo o número de fármacos consumidos pelas crianças, de acordo com a EMA, entre 1995 e 2005 apenas um terço dos fármacos autorizados foram aprovados em crianças (Hsein *et al.*, 2008). Dadas as particularidades da população pediátrica são poucos os estudos direcionados para este grupo populacional. A falta de investigação farmacológica conduziu a uma escassez de alternativas terapêuticas para este grupo etário, pelo que os profissionais de saúde são muitas vezes obrigados a recorrer ao uso de medicamentos que não estão licenciados ou a utiliza-los para além dos termos da sua autorização. O uso “não padronizado” (*off-label*) de um medicamento ou o uso de um medicamento “não aprovado” (sem Autorização de Introdução no Mercado) por parte de um profissional de saúde habilitado não é ilegal e é parte integrante da medicina contemporânea (Hill 2005). É também frequente a necessidade de adaptar as formas galénicas às necessidades e condição do doente pediátrico, quer seja através da prescrição de fórmulas magistrais adequadas quer por manipulação do medicamento original (Takata *et al.*, 2008).

3.1 Ensaios Clínicos em Pediatria

Nos últimos anos, tem aumentado o reconhecimento de que a investigação pediátrica é necessária e imperativa para facilitar o acesso das crianças a melhores cuidados de saúde. Nesse sentido, têm sido feitos esforços para incentivar os ensaios clínicos em crianças, contudo, devido às várias implicações técnicas e éticas que os estudos envolvem estes são ainda pouco frequentes.

A igualdade de direitos entre crianças e adultos na participação em ensaios clínicos nem sempre foi reconhecida. A indústria, as agências de financiamento e os clínicos envolvidos nas investigações são os responsáveis pelo foco das prioridades da investigação no adulto, quer pela maior carga de doenças que o afetam, quer por questões financeiras e de marketing (Caldewell *et al.*, 2004; Roberts *et al.*, 2003). No entanto, esta atitude tem vindo a mudar, à medida que aumenta o reconhecimento por parte da comunidade científica e do público em geral da necessidade de ensaios clínicos em crianças.

Várias iniciativas a nível Mundial, desenvolvidas por organizações onde se incluem a Organização Mundial de Saúde (WHO), a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a FDA nos Estados Unidos entre outras autoridades competentes, têm tentado estimular a pesquisa em crianças (Roberts *et al.*, 2003). Para além do incentivo à pesquisa, surgem também várias normas reguladoras e legislativas, que visam proteger as crianças no decurso da condução dos ensaios, facilitar o licenciamento de fármacos relevantes e permitir um melhor acesso a fármacos inovadores. É no entanto ainda insuficiente o número de ensaios realizados, para colmatar as necessidades reais de estudos sobre muitos fármacos essenciais ao tratamento de patologias em crianças. Na Figura 3 estão representados os dados globais relativamente ao número de estudos pediátricos realizados por todo o mundo.

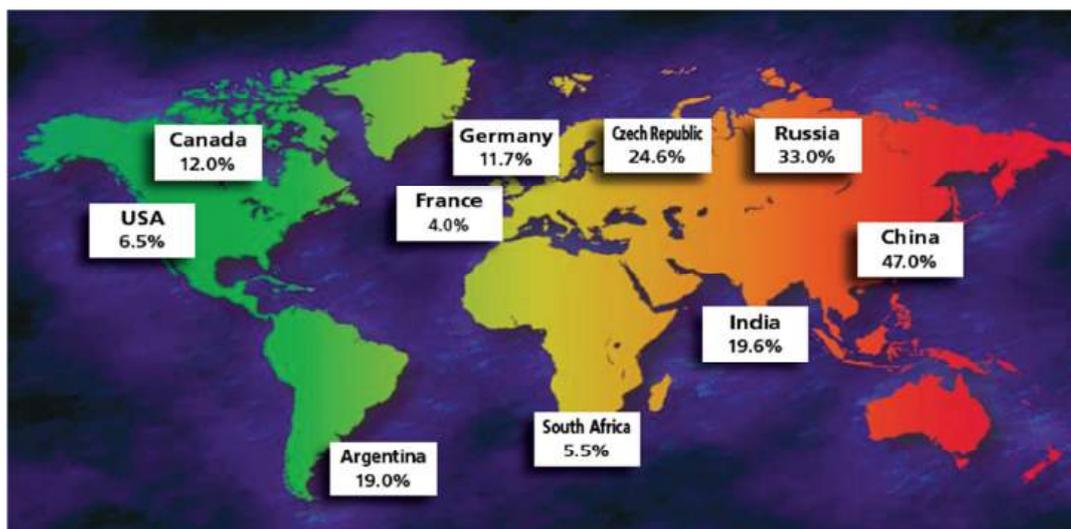


Figura 3: Representação global do número de estudos pediátricos, baseado nos valores publicados em 2008 na revista nature. (Smith-Marshall, 2010).

A falta de alternativas terapêuticas, leva a que a maioria dos fármacos usados em crianças não estejam licenciados para uso pelas mesmas; nos hospitais pediátricos os valores desta prática rondam os 45% sendo que nos cuidados intensivos neonatais o valor pode atingir os 90% (Smith-Marshall, 2010; Yeung, 2006). Na maioria das vezes recorre-se à simples extrapolação da dose administrada no adulto com base no peso ou superfície corporal, o que representa um perigo potencial, podendo levar ao aparecimento de reações adversas por sobredosagem, ineficácia por dose subterapêutica ou por uso inadequado do fármaco, uma vez que a criança difere do adulto ao nível do desenvolvimento, a nível fisiológico, psicológico e hormonal. As crianças apresentam também problemas de saúde e padrões de doença diferentes do adulto, sendo ainda de realçar os fatores genéticos, que têm um papel importante na resposta aos fármacos (Smith-Marshall, 2010).

A realização de ensaios clínicos é fundamental para conhecer a eficácia e segurança e diminuir o risco de reações adversas durante a utilização de fármacos. A obtenção de conhecimentos acerca do efeito do uso de medicamentos na população pediátrica representa um objetivo importante, o que deverá ser feito sem prejuízo do bem-estar dos pacientes participantes dos estudos. A responsabilidade para tal deverá ser partilhada por empresas, entidades reguladoras, profissionais de saúde e pela sociedade como um todo.

3.1.1 Breve História dos Ensaio Clínicos em Crianças

O primeiro conjunto de regras éticas para investigação em humanos formulado pela comunidade médica internacional foi estabelecido em 1964 pela Associação Médica Mundial (WMA), na Declaração de Helsínquia (Kalberg & Speers, 2010). Mais tarde, em 1996, a Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para Uso em Humanos (ICH) reuniu a União Europeia, Japão e os Estados Unidos, e publica a Directriz ICH GP E6, com o objetivo de eliminar atrasos desnecessários no desenvolvimento e disponibilização global de novos medicamentos, e ao mesmo tempo garantir a qualidade, segurança e eficácia no sentido de proteger a saúde pública (Kalberg & Speers, 2010). Em 2001, é publicado pelo Conselho Europeu e o Conselho da União, a Directiva 2001/20/CE, que regulamenta a aplicação das boas práticas clínicas na realização de ensaios clínicos de medicamentos de uso humano nos Estados-Membros; com o objetivo de garantir a qualidade dos ensaios clínicos e ao mesmo tempo o respeito pelos direitos das pessoas e da dignidade humana.

Em Portugal, a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril (Campos e Faria, 2004).

De acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia".

A implementação de medidas de segurança e de agentes reguladores do medicamento surgiram após uma série de desastres que afetaram crianças, como os casos da sulfanilamida em 1937 e da talidomida em 1962, mas só nos anos 90 se iniciaram esforços concretos no sentido de promover o estudo de agentes farmacêuticos em crianças (Kern, 2009). Este esforço resultou na inclusão na Acta de Modernização da FDA de 1997, de medidas para o incentivo dos investigadores no estudo de

compostos em crianças. Este incentivo foi reforçado em 2002 com a publicação da Acta “*Best Pharmaceuticals for Children*” (BPCA), e em 2003 com a implementação da Acta “*Pediatric Research Equity*” (PREA). Actualmente tanto a BPCA e A PREA continuam a regular a farmacologia clínica pediátrica nos Estados Unidos e por todo o mundo.

Na Europa, a EMA, também desenvolveu legislação para promover o estudo de novos agentes farmacêuticos em crianças. Os investigadores são obrigados a fornecer à EMA toda a informação disponível acerca dos produtos que foram formalmente estudados em crianças. Desde 2007, todos os novos produtos farmacêuticos em desenvolvimento e produtos comercializados com novas indicações para uso em crianças tem de ser submetidos a um plano formal de investigação pediátrica (PIP), que documenta o modo como o investigador antecipa estudar o seu agente na criança. O PIP tem de ser submetido no início do ciclo de desenvolvimento do fármaco, pelo que o investigador tem informação muito limitada; a implementação deste plano é um processo interativo em que o investigador e a autoridade de saúde trocam informação à medida que esta se vai tornando disponível e o plano é modificado com base na nova informação (Kern, 2009; Smith-Marshall, 2010).

Nos últimos anos, têm sido feitos esforços na tentativa de harmonizar os princípios da investigação clínica pediátrica, nomeadamente entre o Japão, Estados Unidos e Europa. A EMA mantém-se em contacto com a maioria das Sociedades Pediátricas Europeias e em colaboração com o Instituto Nacional de Saúde nos Estados Unidos, a WHO, o Centro Nacional para a Saúde e Desenvolvimento da Criança Japonês, e com redes e centros de investigação que colaboram com organizações de pacientes e familiares. São trocadas informações respeitantes à investigação de produtos de uso pediátrico, segurança e reações adversas reportadas, e realizados encontros frequentes entre as diferentes organizações (Smith-Marshall, 2010).

3.1.2 Ética na condução de Ensaios clínicos em crianças

As primeiras normas sobre ética em investigação datam do início do século XX, no entanto, no âmbito internacional, o primeiro código de conduta destinado à protecção da integridade dos participantes de pesquisas, o Código de Nuremberga, surge somente em 1947, após o conhecimento dos desvios éticos ocorridos na experimentação nazi (Figueiredo, 2009). Posteriormente surge a Declaração de Helsínquia, aprovada em 1964 pela Associação Médica Mundial, que embora sem estatuto jurídico, é considerada e reconhecida como código de conduta para toda a investigação médica e tem exercido extraordinária influência na prática médica e científica em todo o mundo. Nela são consagrados o princípio do consentimento informado por parte dos doentes e participantes em ensaios clínicos e a prevalência da beneficência do indivíduo sobre o bem comum ou da ciência (Lima, 2005).

A pesquisa de novos fármacos para a população pediátrica, envolve a necessidade de testa-los em crianças. No interesse de desenvolver fármacos melhores e mais seguros, aumenta o risco potencial de dano nas crianças que participam no ensaio, sendo difícil estabelecer e quantificar a relação risco/benefício. No entanto, a responsabilidade de proteger a criança dos malefícios e efeitos adversos que podem advir da sua participação, não significa privá-la dos seus benefícios, ao impedir a sua participação em ensaios que abrem a perspectiva de aceder a medicamentos especificamente desenvolvidos para elas. A descoberta de novos medicamentos confronta-se assim com um dilema que não é fácil de resolver, e que para ser ultrapassado necessita de ser sujeito a ponderação ética.

Ao contrário da maioria dos adultos, as crianças carecem de maturidade intelectual e emocional e também de direito legal, para consentir a sua participação em ensaios clínicos. Uma criança, na melhor das hipóteses, pode fornecer autorização para participar, mas o consentimento legal tem de ser fornecido por um familiar adulto ou tutor. A sua vulnerabilidade obriga a cuidado especial por parte dos investigadores e legisladores, e a uma protecção adicional à que é dada aos participantes adultos mentalmente competentes (Field *et. al*, 2004; Kern, 2009). Este processo diminui a taxa de recrutamento e limita a participação de crianças em ensaios clínicos, mas é essencial para garantir a segurança e o respeito pelos direitos da criança, sendo várias as

estruturas que trabalham para assegurar que assim seja, como esquematizado na Figura 4.

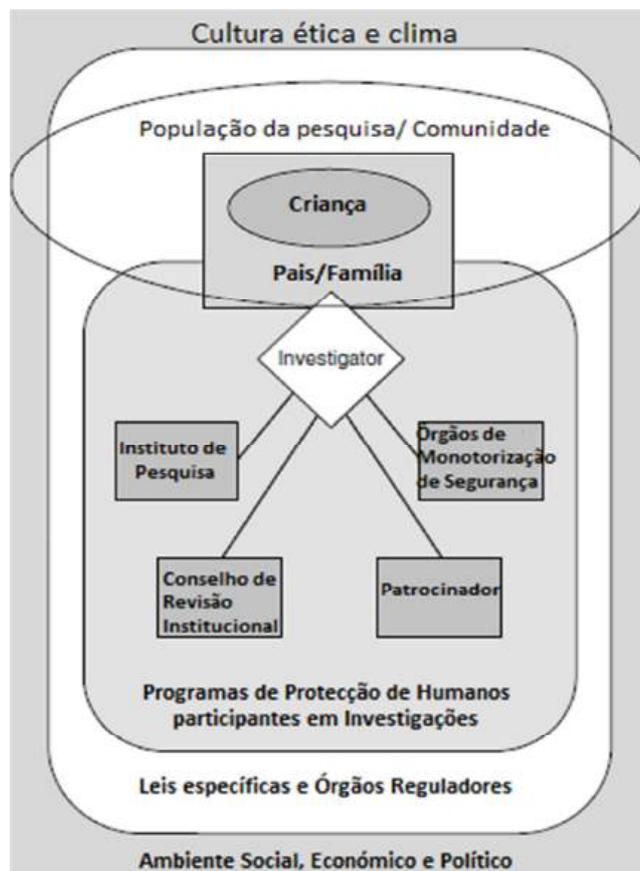


Figura 4: Representação dos sistemas de proteção dos participantes em Investigações. Adaptado de Field *et al.*, 2004.

As comissões de ética, que funcionam como corpo independente da investigação, são responsáveis pela aprovação ou rejeição dos protocolos de pesquisa propostos pelos investigadores. A sua preocupação prioritária é a proteção dos sujeitos da investigação, assegurando-se que estes não correm riscos desnecessários em pesquisas sem justificação científica. Muitos países requerem legalmente a aprovação dos protocolos por uma Comissão de Ética, antes do início de estudos clínicos para o teste de novos medicamentos, vacinas, dispositivos médicos e de diagnóstico e procedimentos médicos. Conforme afirma a Declaração de Helsínquia: “*O protocolo de pesquisa deve ser enviado para apreciação, comentários, orientação e aprovação de um comité de ética antes do início do estudo.*” (Kalberg & Speers, 2010).

Em Portugal, a realização de ensaios clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, de acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, onde os Estados-Membros devem adoptar medidas que visem a obtenção de um parecer de Comissão de Ética único.

Como resultado das apertadas regras a que um ensaio clínico tem que obedecer para obter um parecer favorável à sua realização, e dada a extraordinária competição financeira das indústrias que geram conflitos nos interesses das relações médico-doente, investigador-sujeito da pesquisa, tem havido um desvio dos ensaios para regiões onde a elevada vulnerabilidade das populações tem permitido a realização destes (Lima, 2005). Existem algumas ressalvas relativamente à condução de ensaios em crianças em territórios emergentes, no que diz respeito ao acesso das mesmas a cuidados primários e secundários e à existência de registo dos procedimentos utilizados. Nestas regiões, a existência de comités reguladores e de ética com experiência em estudos pediátricos nem sempre é muito robusta (Smith-Marshall, 2010).

3.1.3 Estudos na população Pediátrica

Os estudos clínicos são realizados para testar novos produtos e procedimentos médicos em seres humanos, com o objectivo de avaliar a sua eficácia e segurança em seres humanos, para que novos tratamentos possam ser identificados (Kalberg & Speers, 2010). Quando um produto médico é testado numa criança, a sua necessidade tem que ser devidamente justificada. A investigação deverá ser sempre conduzida com o objetivo de melhorar os tratamentos disponíveis ou cria-los quando estes são inexistentes. A implementação de um estudo clínico envolve elevado rigor, sendo vários os fatores a considerar, tais como fundamentação científica, ética e considerações legais. Ao contrário do que acontece com muitos outros produtos, no caso dos fármacos, o tempo entre o desenvolvimento do produto e o seu lançamento é muito longo, normalmente mais de uma década. Muitos projetos falham, com o fármaco candidato a nunca conseguir chegar ao mercado (Bernedt *et al.*, 2007). Estima-se que a indústria

farmacêutica investe cerca de \$16 bilhões de euros por ano, número que tem vindo a duplicar a cada 5 anos (Umscheid *et al.*, 2011).

No sentido de diminuir o recurso à experimentação direta em crianças e os riscos a ela associados, nos ensaios clínicos pediátricos parte-se muitas vezes da extrapolação dos resultados obtidos no adulto. Quando se pretende que um produto seja usado em crianças com a mesma indicação para a qual é utilizada no adulto, e quando o processo de doença é similar e os resultados são passíveis de comparação, podem ser feitas extrapolações da eficácia verificada no adulto para a criança. Quando se faz esta aproximação, os dados farmacocinéticos do adulto podem ser utilizados para planear os ensaios pediátricos. Nestes casos, estudos de farmacocinética e de segurança permitem obter informação acerca da dose correta a administrar, para se obterem níveis sanguíneos semelhantes aos observados no adulto (Simar, 2000; Yeung, 2006). No entanto, quando uma nova indicação está sendo investigada ou quando o curso da doença ou o resultado do tratamento difere entre a criança e o adulto, estudos de eficácia clínica na população pediátrica são requeridos. Já quando se pretende utilizar um produto médico em pacientes pediátricos mais novos do que aqueles para os quais está indicado e o processo de doença é semelhante, a extrapolação da eficácia de pacientes mais velhos para mais novos é possível. Nestes casos, estudos de farmacocinética e segurança no grupo etário de interesse, deveram ser suficientes para fornecer informação adequada acerca da dose terapêutica (ICH-E11, 2000).

Para produtos médicos em que se sabe ou se espera que os níveis sanguíneos não correspondam em eficácia em crianças e adultos, ou que apresentem diferenças na relação dose-resposta, uma aproximação com base na farmacocinética será insuficiente; pelo que nestes casos estudos do efeito clínico e farmacológico deveram ser realizados. Nos casos em que se espera que a evolução da doença e a resposta ao tratamento sejam semelhantes, mas não é possível estabelecer uma relação entre níveis sanguíneos, medições do efeito farmacodinâmico em relação à eficácia clínica ajudam a definir a dose e concentrações necessárias para alcançar efeito farmacodinâmico. Noutras situações, onde uma aproximação farmacocinética não é possível, tal como no estudo de produtos de aplicação tópica, a extrapolação da eficácia de outra população de pacientes para outra poderá ser utilizada, embora seja importante determinar a segurança (ICH-E11, 2000; Simar, 2000; Yeung, 2006).

3.1.3.1 Estudos de farmacocinética

Os estudos de farmacocinética são realizados para determinar parâmetros farmacocinéticos dos diferentes grupos etários, ajudando no estabelecimento da dose recomendada e ajudando no desenvolvimento das formulações. São normalmente conduzidos em crianças doentes, o que poderá levar a uma maior variação interindividual do que a observada em adultos voluntários saudáveis, no entanto permite uma melhor aproximação da realidade clínica (ICH-E11, 2000; Yeung, 2006).

Estudos farmacocinéticos de dose única são normalmente suficientes para fornecer informação sobre a dose, quando o produto apresenta uma farmacocinética linear. No caso de não se verificar linearidade na absorção, distribuição e metabolismo são requeridos estudos de estado estacionário. Uma vez que estes estudos envolvem a obtenção de várias amostras de sangue, levantam-se problemas de ordem prática e ética, pelo que normalmente, ao contrário do que acontece no adulto, não se sujeitam crianças a estes ensaios, sendo as doses pediátricas estimadas por extrapolação da dose do adulto (Yeung, 2006). Em alternativa, uma forma de minimizar o número de amostras requeridas de cada paciente é o recurso à farmacocinética populacional, na qual cada paciente contribui com duas a quatro amostras para a determinação de parâmetros para toda a população. Ao contrário do modelo tradicional, a farmacocinética populacional permite averiguar e quantificar a variabilidade na exposição e resposta da população alvo (Greenblatt *et al.*, 2002).

3.1.3.2 Estudos de Eficácia

A metodologia usada num estudo de eficácia em crianças é semelhante à aplicada nos estudos em adultos, diferindo na variedade de apresentações do fármaco. Esta investigação visa facilitar a administração dos fármacos nas crianças e assim aumentar a sua adesão, quer seja melhorando a via de administração ou identificando vias alternativas, com menos desconforto e efeitos adversos.

Num destes estudos, em que se compara a administração de cetamina e midazolam por via oral, rectal e intravenosa conclui-se que as diferentes vias

apresentam a mesma eficácia, sendo deste modo qualquer uma das opções igualmente eficaz. Estes resultados permitem ao terapeuta dispor de várias opções para o tratamento da criança de acordo com a sua condição particular (Yeung, 2006). Ocasionalmente, os estudos são concebidos para direccionar o fármaco para um determinado local de acção, diminuindo a exposição de outros órgãos aos fármacos. Por exemplo, a administração de oxibutinina, utilizada no tratamento de crianças com disfunções na bexiga, quando administrado pela via intravesical apresenta menos efeitos secundários, é melhor tolerada e mais eficaz. Estes estudos demonstram como a via de administração afecta o mecanismo de acção, efeitos secundários, a farmacocinética e metabolismo (Yeung, 2006).

3.1.3.3 Estudos de Segurança

As crianças podem apresentar uma resposta a um medicamento diferente da do adulto, existindo reacções adversas que ocorrem em crianças e não são identificadas no adulto. Alguns tratamentos pediátricos estão estabelecidos há anos, e a sua eficácia nunca foi posta em causa. No entanto, para outros fármacos, cuja introdução na prática clínica se processou de um modo rápido, à data da autorização a informação acerca da segurança do medicamento é limitada. Nestes casos, estudos observacionais não interventivos, como os estudos de *cohort* ou caso-controle podem ser uma ferramenta valiosa na avaliação de efeitos adversos (Yeung, 2006). Nos estudos de *cohort*, um grupo de pessoas que partilham características em comum é seguido de modo a ser avaliado o risco de virem a desenvolver uma determinada condição. Os estudos de caso-controle, comparam indivíduos sujeitos com uma determinada condição médica com outros que não a apresentam mas que partilham características comuns, no sentido de identificar os factores que possam ter contribuído para essa condição (Song & Chung, 2010).

Os estudos de segurança dividem-se em três categorias, a demonstração de segurança, a detecção de novos problemas de segurança e a avaliação dos problemas de segurança conhecidos (ICH-E11, 2000; Yeung, 2006).

3.1.3.4 Estudos de Formulação Pediátrica

A falta de formulações apropriadas para crianças pode para alguns fármacos representar um problema. O sabor, o volume da dose, a textura, a cor e via de administração poderão representar um obstáculo para a administração de fármacos. Por exemplo, crianças pequenas não conseguem engolir comprimidos, pelo que são preferidas formulações em líquido, suspensões ou supositórios dependendo da idade (Yeung, 2006). Por vezes, é necessária a administração de fármacos cuja concentração disponível para comercialização é muito alta, o que implica a sua manipulação para diluição na dose necessária. Por outro lado quando a concentração é demasiado baixa, o volume da dose pode ser demasiado grande para algumas crianças. Noutras situações, é o excipiente que compõe a formulação que pode não ser indicado, como por exemplo o propilenoglicol utilizado nas formulações líquidas do amprenavir, que está contra-indicado em crianças de idade inferior a quatro anos (Yeung, 2006).

3.1.4 Farmacovigilância

Normalmente os dados acerca de um determinado medicamento formulado para crianças são escassos na altura da sua aprovação. Por este motivo a vigilância após comercialização é de particular importância. Os estudos de seguimento a longo termo permitem obter informação acerca da segurança e eficácia dentro da população pediátrica (Yeung, 2006). Informação acerca da frequência, severidade e tipos de reações adversas a fármacos mais frequentes em pacientes pediátricos são importantes, uma vez que os ensaios de pré-comercialização são feitos essencialmente em adultos, e o perfil de segurança feito com base no adulto pode variar significativamente numa criança (Priyadharsini, *et.al.*, 2011).

“A Farmacovigilância representa um conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação de reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade

e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos” OMS 1966 (Guidance 425)

Embora algumas reações adversas surjam durante os ensaios clínicos, muitas só são detetadas após a comercialização do fármaco. Os estudos de Farmacovigilância também chamados de pós-comercialização constituem um conjunto de métodos, observações e registos obtidos durante o uso prolongado do medicamento na etapa de comercialização para detetar novas reações adversas ou alterações significativas na frequência de reações adversas já conhecidas, e ocasionalmente efeitos farmacológicos benéficos não previstos nas etapas de controlo e avaliação do medicamento. Cabe a este sistema registar e avaliar sistematicamente informações a respeito de reações adversas a medicamentos, quando utilizados nas etapas pós-comercialização por uma população em condições naturais, uma vez que o tamanho da amostra na maioria dos ensaios é normalmente muito pequeno para serem detetadas, principalmente as mais raras e com longo período de latência (Carrasco-Garrido *et al.*, 2010; Gibbons *et al.*, 2010, Napoleone, 2010; Pryadharsini *et al.*, 2011).

O episódio central da farmacovigilância ocorreu em 1961, quando foi observado um aumento de 20% de malformações fetais e o aparecimento de uma malformação rara até ao momento, a focomegalia, associada ao uso de talidomida em mulheres grávidas. Este episódio foi determinante para a implementação de uma emenda em 1962, que exigia dados de segurança e eficácia quando um novo medicamento fosse submetido a aprovação de comercialização. O desastre da talidomida estimulou ainda o desenvolvimento de um sistema de notificação espontânea de reação adversa e a implementação de sistemas de vigilância (Rozenfeld, 1998).

Ao contrário dos restantes países da Europa Comunitária, até ao início da década de 90 não existia em Portugal qualquer atividade organizada no domínio da farmacovigilância, quer por parte das autoridades de saúde, quer das universidades, com exceção para alguns representantes da indústria farmacêutica multinacional. O primeiro passo importante foi dado em 1991 com a publicação em Decreto-Lei do “Estatuto do Medicamento” (DL 72/91 de 8 de Fevereiro). Este veio impor em Portugal a legislação comunitária em vigor, no que diz respeito às condições de aprovação, comparticipação, controlo de qualidade e fabrico. Neste documento fala-se pela primeira vez em farmacovigilância, estabelecendo-se que é dever da indústria farmacêutica e

profissionais de saúde o envio às autoridades de saúde das notificações de reações adversas a medicamentos das quais tenham conhecimento (Côrrea-Nunes, 1998). Em 1992, com a publicação do despacho Normativo 107/92 de 27 de Junho foi criado oficialmente o Sistema Nacional de Farmacovigilância, apoiado nos aspectos técnicos por uma Comissão de peritos

A prática de Farmacovigilância nos medicamentos de utilização pediátrica requer atenção especial. A falta de dados confiáveis relativos a reações adversas na população pediátrica está associada a problemas específicos onde se incluem a falta de informação disponível acerca de segurança de alguns fármacos, derivado da escassez de ensaios clínicos na população pediátrica, sob ou sobre dosagem devido à falta de dados farmacocinéticos e o crescimento, maturação e desenvolvimento suscetíveis de perturbação pela administração de fármacos (Napoleone, 2010; Santos & Coelho, 2004).

3.1.4.4 Notificação espontânea

Têm sido vários os estudos de pós-comercialização em grande escala desenhados para detetar reações adversas. No entanto, ainda que sejam conduzidos testes cuidadosos estes estudos nunca são suficientemente representativos da potencial população de utilizadores, pelo que a notificação espontânea de suspeita de reações adversas é uma ferramenta importante no estabelecimento da segurança de fármacos e do impacto na saúde pública. Por outro lado, o curto tempo de uso do fármaco durante a fase de ensaio não permite identificar reações resultantes do uso crónico do mesmo, nem o efeito do tratamento concomitante com outros fármacos uma vez que os ensaios são realizados em pacientes selecionados e geralmente saudáveis (Gibbons *et al.*, 2005; Napoleone, 2010).

Embora a notificação espontânea forneça informação importante, existe ainda alguma relutância por parte dos profissionais de saúde na sua realização. São vários os fatores que contribuem para a baixa taxa de notificações nos quais se incluem por exemplo a falta de conhecimento do procedimento e da sua importância e benefícios,

incerteza de uma dada reação estar associada a um determinado fármaco ou considerar que uma dada reação é pouco importante ou comum e como tal não representa razão para ser reportada (Carrasco-Garrido *et al.*, 2010). Em Portugal, desde a criação do Sistema de Farmacovigilância Nacional tem sido crescente o número de notificações espontâneas reportadas, como representado no Anexo III.

Os números da notificação espontânea de reacções adversas em crianças são ainda mais baixos. Os casos reportados por pediatras envolvem principalmente vacinas, quer seja porque são usadas em quase todos os doentes pediátricos ou por ser obrigatória a notificação de qualquer tipo de reação inclusive as pouco graves. A seguir às vacinas, os fármacos mais frequentemente reportados são os antibióticos, antipiréticos, produtos específicos para constipações e alguns que atuam no trato gastrointestinal e metabolismo (Napoleone, 2010).

3.2 A utilização de fármacos na população pediátrica

A maioria dos estudos publicados de utilização de fármacos pela população pediátrica foca-se apenas numa classe de medicamentos.

Atualmente, verifica-se uma grande incidência de estudos acerca de fármacos psicotrópicos, facto que deverá estar relacionado com o crescente aumento do uso destes fármacos e do debate sobre a sua segurança.

Os antibióticos representam outro grupo alvo de estudo frequentes, o que pode ser explicado pelo facto de este ser um dos grupos de fármacos mais prescritos e mais frequentemente de maneira incorreta, o que contribui para o aumento das resistências bacterianas.

Outros grupos de fármacos raramente são mencionados em estudos.

Num artigo revisão, que incluía artigos publicados entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2008, foi analisada, por classe, a distribuição dos estudos de utilização de

medicamentos entre a população pediátrica (Figura 5). No conjunto dos estudos analisados, verificou-se que os psicotrópicos representam a maior fatia, 46%, seguidos dos antibióticos com 40%, os anti-histamínicos com 8%, os medicamentos de venda livre (OTC) e os anti-convulsivos com 4% (Clavenna & Bonati, 2009).

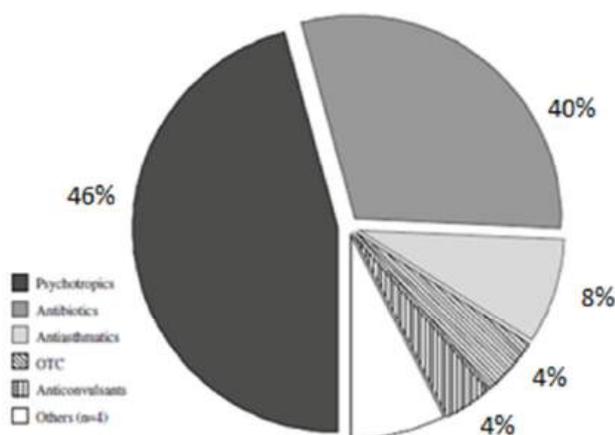


Figura 5: Distribuição dos estudos de utilização de fármacos na população pediátrica por classes. Adaptado de Clavenna & Bonati, 2009.

O aumento da atenção sobre a utilização de fármacos em crianças demonstra um maior preocupação por parte da comunidade científica em preencher a lacuna que representa a baixa oferta terapêutica no tratamento do doente pediátrico. Nos últimos anos, verifica-se não só um aumento no número de estudos, como também uma maior heterogeneidade dos mesmos. Os fármacos com procura crescente, como os psicotrópicos, e os utilizados em maior escala em pediatria, como os antibióticos e anti-histamínicos, são aqueles que apresentam maior número de estudos acerca da sua utilização. Estes estudos permitem uma monitoração contínua da sua segurança e efectividade e contribuem para o uso racional do medicamento (Clavenna & Bonati, 2009).

3.2.1 Perfil de prescrição de medicamentos na população Pediátrica

O conhecimento dos padrões de prescrição é uma ferramenta importante no estabelecimento do perfil de consumo da população, contribuindo para a promoção do uso racional de fármacos. Num estudo realizado por Schirm, com base nos dados de prescrição de fármacos registados no norte da Holanda, foram avaliados quais os fármacos mais prescritos para crianças e quais os mais utilizados em cada faixa etária (Schirm *et al*, 2010). Na Figura 6 é apresentada a prevalência de consumo de fármacos nas diferentes faixas etárias por sexo, referente ao consumo de pelo menos um fármaco.

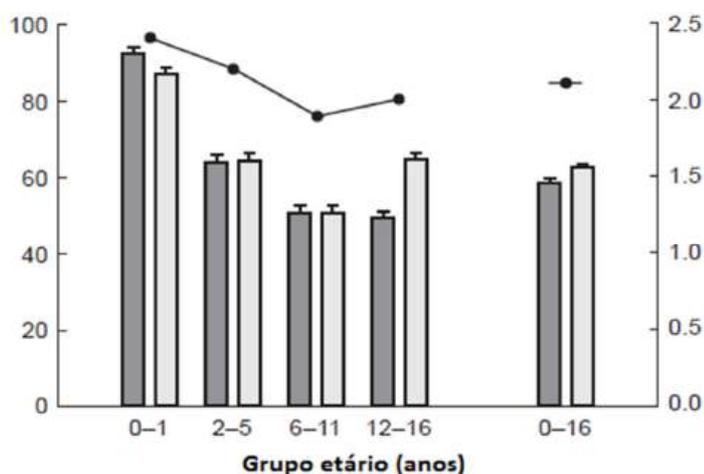


Figura 6: Prevalência do consumo de fármacos em Pediatria. Barras escuras - sexo feminino. Barras claras – sexo masculino. Adaptado de Schirm *et al*, 2010.

De acordo com os dados apresentados verifica-se que a faixa etária dos 0 a 1 anos é a que apresenta maior consumo de fármacos (entre os 92 e 87%), segue-se um decréscimo no consumo, que volta a aumentar ligeiramente no começo da adolescência. Este estudo sugere que a maioria das crianças se sujeita à administração de fármacos deste muito cedo.

No mesmo estudo, foram também averiguados quais os principais grupos de fármacos prescritos. Na tabela 5 são apresentados os resultados, verificando-se que os antibióticos são de longe os fármacos mais utilizados, seguidos dos analgésicos e anti-inflamatórios.

Tabela 5: Grupos de fármacos mais prescritos em pediatria. Adaptado de Schirm *et al*, 2010.

Fármaco	Percentagem de prescrição (%) [*]
Antibióticos de uso sistémico	21
Analgésicos e anti-inflamatórios	10
Corticosteróides, preparações dermatológicas	9
Anti-histamínicos de uso sistémico	8
Antiasmáticos	7
Preparações nasais	6
Emolientes e protectores	6
Antimicóticos de uso dermatológico	5
Oftálmicos	5
Antitússicos e expectorantes	5
Outros	60

* O valor da soma das percentagens é superior a 100% pois a algumas crianças é administrado mais do que um fármaco.

O resultado deste estudo vai ao encontro de outros já realizados, onde se confirma que os antibióticos representam o grupo de medicamentos mais prescritos em pediatria (Clavenna & Bonati, 2009; Clavenna *et al*, 2009; Headley & Northstone, 2007).

3.2.1.1 Perfil de prescrição de medicamentos em Pediatria em Portugal

Não são muitos os estudos relativos ao consumo de fármacos pela população pediátrica Portuguesa e do perfil de prescrição dos profissionais de saúde. Num estudo de 2011 realizado por Maia, foi avaliado o uso de fármacos na população pediátrica com base nos dados recolhidos no serviço de Urgência Pediátrica de um hospital da área da Grande Lisboa ao longo de dois meses.

De acordo com os dados recolhidos (Tabela 6) verificou-se que os fármacos mais usados foram os analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides, com utilização quase exclusiva do paracetamol e ibuprofeno. Entre os mais utilizados

encontram-se também os antibióticos sistêmicos, seguidos dos anti-histamínicos, broncodilatadores e antitússicos e expectorantes (Maia *et al.* 2011).

Tabela 6: Fármacos mais consumidos de acordo com o grupo terapêutico. Adaptado de Maia *et al.*, 2011.

Fármaco	Percentagem de prescrição (%)[*]
Analgésicos e anti-inflamatórios	41,1
Antibióticos de uso sistêmico	25,8
Anti-histamínicos de uso sistêmico	6,9
Broncodilatadores	3,5
Antitússicos/ expectorantes	6,9

De acordo com a informação fornecida pelos pais os principais motivos para o consumo de analgésicos e antipiréticos foram a febre, a amigdalite e a otite; para os antibióticos sistêmicos a otite, a amigdalite e “infecção respiratória”; e para os anti-histamínicos o “exantema/alergia” e a tosse. Os fármacos não sujeitos a receita médica corresponderam a 47,5% dos casos, representados maioritariamente pelo grupo dos analgésicos e antipiréticos (86,5 %). Relativamente ao consumo de antibióticos, o mais utilizado foi a associação amoxicilina e ácido clavulânico, sendo a utilização significativamente mais elevada em crianças com idade entre os 6 e 24 meses (36%) (Maia *et al.*, 2011).

3.2.2 Uso de medicamentos de venda livre em crianças

O termo automedicação refere-se ao uso de fármacos não prescritos, normalmente medicamentos de venda livre, os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), usualmente referidos como OTC da abreviatura do inglês *Over-The-Counter*. Em crianças pequenas a administração deste tipo de fármacos é normalmente

feita pelos pais, enquanto os adolescentes mais velhos se automedicam. Dos MNSRM administrados a crianças incluem-se entre os mais frequentes os antitússicos e antigripais, os analgésicos e antipiréticos, os suplementos vitamínicos e os produtos dermatológicos (Du & Knopf, 2009; Maia *et al.*, 2011).

A maioria MNSRM é segura, quando usados de acordo com a indicação, no entanto, pais e adolescentes poderão ter poucos conhecimentos acerca dos fármacos que utilizam, o que pode levar ao seu uso de modo inapropriado e ao aparecimento de reações adversas por vezes graves. Por outro lado, uma percentagem importante de MNSRM usados em crianças pode ser adquirida em estabelecimentos não farmacêuticos, onde um aconselhamento apropriado acerca do uso correto dos mesmos não está disponível (Headley & Northstone, 2007). Por exemplo, o Síndrome de Reye, uma reacção adversa grave ao ácido acetilsalicílico em crianças pequenas, é desconhecido pela maioria dos pais, pelo que não deve ser dado a crianças com idade inferior a 12 anos, e a sua administração deve ser vigiada em crianças dos 12 aos 16. Por outro lado, para muitos MNSRM a eficácia e segurança não foram adequadamente testados, sendo as doses extrapoladas a partir de dados clínicos e farmacológicos do adulto. O uso de MNSRM está ligado ao aparecimento reacções adversas em crianças, muitas delas graves e resultando em morte (Du & Knopf, 2009).

Apesar dos riscos e dano potencial que pode advir da automedicação, estudos prévios tem demonstrado que esta é frequente entre crianças e adolescentes. Num estudo realizado nos Estados Unidos, envolvendo 8145 crianças de 3 anos de idade, verificou-se que a 54% havia sido administrada medicação OTC nos últimos 30 dias, sendo o mais frequente o paracetamol (Headley & Northstone, 2007). Um outro estudo realizado na Austrália apurou que 73% das crianças em creche receberam em algum momento MNSRM (Du & Knopf, 2009). Em Abril de 2008, o CDC analisou os episódios de reacção adversa relacionados com medicamentos de venda livre, com base nos dados das visitas de crianças aos departamentos de emergência nos Estados Unidos. Os dados demonstraram que anualmente cerca de 7100 doente com menos de 12 anos foram tratados para reacções adversas a MNSRM, a maioria crianças entre os 2 e os 5 anos (64%), estando a maioria relacionada com a ingestão indevida (77%), mas uma parte substancial (18%) também com alergia não relacionada com sobredosagem. Por outro lado, em crianças abaixo dos 2 anos de idade metade dos casos ocorreram por administração de doses excessivas por parte dos cuidadores (Schaefer *et al.*, 2008).

Em Portugal não existem dados concretos sobre o consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica por crianças, no entanto, no Anexo IV estão apresentados os dados relativos à globalidade da população portuguesa.

3.2.3 Medicação *off-label* e não licenciada em Pediatria

Durante muitos anos as crianças foram excluídas dos ensaios clínicos, uma vez que tanto a sociedade como os legisladores sempre pensaram ser mais prudente não expor as crianças a moléculas cuja segurança e eficácia não estivesse ainda estabelecida. Como resultado desse desejo da sociedade em proteger as crianças, a grande maioria dos fármacos são aprovados sem que se conheçam dados relativamente à sua segurança e eficácia em crianças (Hsein *et al.*, 2008).

A utilização *off-label* de fármacos, desde que esteja documentado o seu uso ou não haja alternativas terapêuticas, é legal e muitas vezes clinicamente apropriada. Tem a vantagem de permitir aos doentes o acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico e oferece aos médicos a possibilidade de adotarem novas práticas clínicas com base em evidência recente. No entanto, esta prática traduz-se num maior número de reações adversas verificadas, bem como numa maior taxa de ineficácia das terapêuticas aplicadas (Hsein *et al.*, 2008; Paolo *et al.*, 2006).

Estudo realizados na Europa demonstraram que cerca de um terço das crianças em hospitais recebe pelo menos um fármaco cujo uso não está licenciado para as mesmas, este número sobe para 70% em crianças internadas nos cuidados intensivos e para mais de 90% em recém-nascidos na unidade de cuidados intensivos neonatais (Yewale & Dharmapalan, 2012; McIntyre *et al.* 2000). Entre os mais prescritos incluem-se os analgésicos, antibióticos e os broncodilatadores (Headley & Northstone, 2007; Kimland, 2010; Aagaard & Hansen, 2011; Yewale & Dharmapalan, 2012).

É frequente em pediatria, a prescrição de medicamentos em regime de utilização *off-label* ou de medicamentos não licenciados, quer a nível hospitalar quer a nível de ambulatório (Tabela 7). Estes representam pelo menos um terço das prescrições para

este grupo etário, dependendo da situação clínica e idade do doente. É mais frequente a prescrição *off-label* do que a de fármacos não licenciados, e ambas ocorrem mais frequentemente a nível hospitalar do que em ambulatório (Hill, 2005; Neubert *et al.*, 2004).

Tabela 7: Uso de medicação *offlabel* e não licenciada na Europa. Adaptado de Hill, 2005.

Local de Prescrição	Não Licenciado (%)	<i>Off-label</i> (%)	Não Licenciado e <i>Off-label</i> (%)
UCI	54,0	17,8	71,8
Internamento	7,0	39,0	46,0
Ambulatório	4,0	29,0	33,0
Clínica Geral	0,3	10,5	10,8

Esta prática pode trazer resultados benéficos indicando novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas e à falta de efeito terapêutico além das questões de ordem ética que levanta (Ferreira *et al.*, 2011).

Desde Janeiro de 2009, as normas de regulação do mercado prevêm a possibilidade das laboratórios farmacêuticos distribuírem informação científica acerca de indicações *off-label* de medicamentos (Ventola, 2009). Atualmente, é aceite e necessário o uso de medicamentos não licenciados e em regime de utilização *off-label* quando não existam alternativas viáveis disponíveis, encontrando-se esta prática inclusive regulamentada (Dresser & Frader, 2009; Hill, 2005). Em Portugal, a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular do seu doente; competindo às comissões de terapêutica/e ou ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correcção da terapêutica prescrita aos doentes (Infarmed).

Embora a regulamentação contemple esta prática, não é claro qual o conhecimento dos prescritores acerca do uso de medicação não padronizada e não licenciada em pacientes pediátricos. Num estudo realizado em França verificou-se que entre os pediatras que prescreveram medicamentos em regime *off-label*, em 92% dos

casos os médicos não reconheciam este estatuto aos fármacos (Lenk *et al.*, 2009). Num outro estudo realizado por Ekins-Daukes *et al.*, foram também avaliados os conhecimentos e experiência relativamente à prescrição *off-label* nos cuidados de saúde primários. A maioria dos prescritores inquiridos (73,6%) declarou estar familiarizado com o conceito de prescrição *off-label*, embora menos de metade tivesse conhecimento de que esta é uma prática comum. A prescrição de medicamentos em dose e para idade diferentes das recomendadas compreenderam os principais motivos de prescrição *off-label*, sendo frequente entre os diversos prescritores ocorrer uma grande variação na dose e idades recomendadas dentro da mesma classe de fármacos (Ekins-Daukes *et al.*, 2005).

De acordo com os vários estudos publicados, verifica-se que são os recém-nascidos e lactentes quem recebe a maior fração de fármacos não aprovados, em regime *off-label* e soluções extemporâneas, principalmente a nível hospitalar. Dado que os recém-nascidos e lactentes são particularmente vulneráveis, às dificuldades práticas que se encontram quando se pretende administrar a dose de fármaco e a sua incapacidade de reportar quaisquer reações adversas, é necessário e urgente assegurar a segurança e eficácia de muitos fármacos atualmente prescritos nestes regimes para estes grupos etários (Kimland & Odland, 2012).

3.2.3.1 Categorias de prescrição *off-label* e de fármacos não licenciados em pediatria

Como já discutido anteriormente, nem todos os fármacos prescritos para crianças e adolescentes estão certificados para estes grupos etários. Muitos dos fármacos utilizados não estão licenciados para uso em crianças ou são prescritos fora dos termos de utilização aprovada. Uma prescrição pode ser classificada como *off-label* de acordo com várias categorias diferentes como apresentado na tabela 8.

Tabela 8: Categorias de prescrição *off-label* em Pediatria. Adaptado de Kimland & Odelind, 2012.

Categoria	Descrição
Idade	Fármaco não recomendado no RCM para crianças abaixo de determinada idade
Peso	Fármaco não recomendado no RCM para crianças abaixo de determinado peso
Ausência de informação pediátrica	Nenhuma menção ao uso em pediatria
Falta de informação clínica pediátrica	Falta de estudos de segurança e eficácia na população pediátrica
Contra-indicado	Fármaco contra-indicado em doentes pediátricos
Indicação	Fármaco prescrito para indicação que não consta no RCM
Via de administração	Fármaco administrado por via não constante no RCM
Dose ou frequência de administração	Dose ou frequências de administração diferentes das recomendadas no RCM

Em estudos mais antigos, uma prescrição era classificado como *off-label* quando a dose, a frequência de administração, ou a idade ou peso dos pacientes não estava de acordo com a indicação do fármaco. Em estudos mais recentes, a principal razão para o uso de fármacos ser classificado como *off-label* é a total ausência de informação acerca do uso pediátrico do fármaco em causa, ou o uso de uma dose não aprovada de acordo com a idade ou peso. O paracetamol administrado a bebés prematuros é um exemplo de uso em condições *off-label*, uma vez que não tem indicação para esta faixa etária e pesos, ou o diclofenac utilizado para dor abdominal quando esta não consta nas suas indicações de uso.

Num estudo de Morales-Carpi foram analisadas quais as principais causas para a prescrição de fármacos em regime *off-label*, tendo-se verificado (Tabela 9), que a principal causa é a alteração da dose ou da frequência de administração do fármaco (Morales-Capri *et al.*, 2010).

Tabela 9: Principais causas do uso *off-label* de fármacos. Adaptado Morales-Capri *et al*, 2010.

Tipo de uso <i>off-label</i>	Prescrições (%)
Falta de informação clínica pediátrica	24,3
Indicação	32,7
Idade	4,7
Dose ou frequência diferentes da indicada	38,1

Para além do uso *off-label* de fármacos licenciados, às crianças são também administrados fármacos que não têm aprovação de comercialização. Num estudo, realizado por Turner, foram analisadas as principais causas da prescrição de fármacos não licenciados (Tabela 10), tendo-se identificado a alteração da formulação de um fármaco já licenciado como a principal causa (Turner *et al.*, 1998).

Tabela 10: Causas do uso de fármacos não licenciados. Adaptado de Turner *et al.*, 2010.

Tipo de uso não licenciado	Prescrições (%)
Formulação especial de fármaco licenciado	6
Modificação de fármaco licenciado	3
Fármaco novo sob licença especial de manufacturação	<2
Manipulado	1
Importação de fármaco com licença de utilização noutra País	<1
Utilização de químicos como fármacos	<1

3.2.3.2 Fármacos não licenciados ou em regime *off-label* mais prescritos

A prescrição de fármacos na população pediátrica sem indicação de utilização na mesma é comum, como anteriormente referido. Num estudo sobre as causas desta prática realizado em Espanha, constatou-se que a maioria das prescrições *off-label* (54,4%) são feitas por pediatras, a segunda causa de uso é a automedicação (34,3%),

seguindo-se as prescrições por médicos de clínica geral (9,8%) e indicação do farmacêutico (1,5%) (Morales-Capri *et al.*, 2010).

A pesquisa por estudos acerca do uso de fármacos não licenciados ou fora das indicações, demonstrou que em alguns casos *off-label* e não licenciado são tratados como conceitos diferentes enquanto noutros não é feita esta distinção. Este factor pode ser importante na interpretação dos resultados destes estudos. Na Tabela 11 são apresentados os resultados de um estudo acerca dos fármacos mais prescritos em regime *off-label*, em clínica geral.

Tabela 11: Consumo de fármacos não licenciados e em regime *off-label* na população pediátrica. Adaptado de McIntyre *et al.*, 2000.

Fármaco	Prescrições (%)	Prescrições de fármacos não licenciados ou <i>off label</i> (%)
Paracetamol	8,9	5,4
Amoxicilina	8,6	11,1
Salbutamol	8,2	3,6
Beclometasona	5,5	11,5
Penicilina	3,6	22,5
Clorafenicol	3,4	6,2

O grupo terapêutico mais frequentemente usado fora da padronização é o dos antibióticos e analgésicos, um resultado que vai de encontro aos obtidos em outros estudos (Ferreira *et al.*, 2011; Ekins-Daukes *et al.*, 2005; Kimland & Odelind, 2012; Morales-Capri *et al.*, 2010; Schirm *et al.*, 2011). A amoxicilina com ácido clavulânico é o antibiótico mais prescrito, dado que é o antibiótico de escolha para as infeções mais comuns em crianças (Clavenna *et al.*, 2009). São fármacos para os quais é maior a necessidade de estudos apropriados de eficácia e segurança pediátrica, constando da lista de prioridade de estudo da EMA (Kimland & Odelind, 2012).

A nível de cuidados hospitalares, alguns dos fármacos mais utilizados em modo *off-label* são a morfina, o paracetamol a cafeína e a heparina, verificando-se também uma elevada proporção nos fármacos que atuam no aparelho cardiovascular (Hsein *et al.*, 2008; Paolo *et al.*, 2006). De entre os fármacos que atuam no aparelho

cardiovascular, para a grande maioria não existem alternativas disponíveis com indicação para criança. Por exemplo, não existe nenhum bloqueador β com aprovação para uso em pediatria, apesar de ser comum a sua administração. Sendo que estes fármacos cobrem uma grande variedade de doenças que podem representar risco de vida, tais como falha cardíaca, arritmia e trombose, uma grande parte deles encontra-se também na lista de prioridades pediátricas publicada pela EMA (Hsein *et al*, 2008).

Em Portugal, num estudo realizado na Unidade Pediátrica do Hospital Central da Cova da Beira, verificou-se que 32,2% dos fármacos prescritos eram *off-label*, sendo a alteração na dose a razão mais frequente. As prescrições *off-label* continham na maioria fármacos que actuam no sistema respiratório e agentes anti-infecciosos de uso sistémico. A combinação amoxicilina/ácido clavulânico, paracetamol, amoxicilina, ibuprofeno e salbutamol foram os cinco princípios activos mais prescritos em modo *off-label* (Ribeiro & Macedo, 2013)

Estes resultados confirmam a elevada prevalência do uso *off-label* e de fármacos não licenciados na população pediátrica, mostram os diferentes hábitos de prescrição e evidenciam as classes de medicamentos que necessitam de regularização e incentivos às pesquisas que garantam eficácia e segurança, contribuindo para a promoção do uso racional de medicamentos em Pediatria.

3.3 Reações adversas a fármacos em pediatria

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, uma reação adversa é definida como a resposta a um fármaco que é prejudicial e indesejada, e que ocorre a doses normalmente usadas na profilaxia, diagnóstico e terapêutica de uma doença, ou que resulta na modificação de uma função fisiológica (Napoleone, 2010; Smyth *et al.*, 2012).

Apesar da atitude responsável dos profissionais de saúde, durante a administração e prescrição de fármacos podem sempre ocorrer reações adversas. As

reações adversas a fármacos são um dos maiores problemas de saúde tanto para o indivíduo como para a sociedade. São uma das principais causas de morbidade nos países desenvolvidos e representam um desperdício substancial dos recursos de saúde. Num estudo de 1990 desenvolvido nos Estados Unidos, foram avaliados os custos anuais com a mortalidade e morbidade e o tratamento das reações adversas, sendo o valor na ordem dos 5,6 milhões de dólares, não entrando em linha de conta com os custos indiretos associados tais como tempos de baixas e produtividade reduzida (Carrasco-Garrido *et al.*, 2010).

As crianças apresentam um risco mais elevado de sofrer reações adversas que o adulto. Para esta maior suscetibilidade contribui o facto de este grupo incluir doentes em estados de desenvolvimento muito diferentes e com grandes variações farmacocinéticas, que exigem cálculos individualizados de dose. Também a falta de formas farmacêuticas e doses a concentrações apropriadas, que levam à manipulação do fármaco aprovado, e de fármacos com aprovação para o uso em pediatria, são fatores que contribuem para o aumento da incidência de reações adversas na população pediátrica (Christiansen *et al.*, 2008; Levine *et al.*, 2001).

Os vários estudos realizados sobre a incidência de reações adversas na população pediátrica apresentam como ponto comum o facto de ocorrerem com maior frequência nos pacientes internados. Esta observação está diretamente relacionado com o maior uso de medicação em regime *off-label* a nível hospitalar. Estima-se que a incidência de reações adversas em crianças hospitalizadas é de cerca de 9,53% e em ambulatório de 1.46%, sendo que destas, 39,3%, apresentam risco de vida (Aagaard *et al.*, 2010; Knopf e Du, 2010; Priyadharsini *et al.*, 2011).

3.3.1 Incidência de Reações Adversas na população pediátrica

As reações adversas podem ocorrer derivado do uso de fármacos prescritos e não prescritos, bem como de produtos biológicos e naturais. Embora sejam uma das principais causas de morte e doença no mundo desenvolvido, é escassa a informação

acerca da sua incidência, sendo provável que a maioria não seja reportada. Estima-se que por todo o mundo 95% das reações adversas não seja reportada (Oshikoya, 2006). O principal problema surge quando o médico não reconhece que uma reação é resultado de uma reação adversa a um fármaco, e a interpreta como um sintoma de doença que requer tratamento com mais fármacos.

A incidência de reações adversas na população pediátrica é menor que no adulto, o que pode estar relacionado com uma menor exposição das crianças a fármacos e a uma menor prevalência do uso de medicação crônica ou polimedicação (Kidon & See, 2004). Em 2001, um estudo de vigilância realizado em 63 hospitais nos Estados Unidos avaliou que as reações adversas foram a causa de 244.000 visitas ao hospital, de doentes com idade inferior a 15 anos, com uma incidência de 2 em cada 1000 doentes. No mesmo estudo foi verificado que as crianças mais pequenas apresentam um risco maior, com uma taxa quatro vezes superior (Napoleone, 2010).

Parte das reações adversas que ocorrem em crianças poderiam ser evitadas e estão muitas vezes relacionadas com erros de administração, na maior parte dos casos pelos pais. Num estudo no qual se averiguou a incidência de reações adversas em pacientes pediátricos que acorreram a um serviço de urgência pediátrica, verificou-se que 70% das ocorrências poderiam ser evitadas. Entre as principais causas para a sua ocorrência, os erros de administração são a mais frequente, só depois vêm os erros de prescrição seguidos dos erros de dispensa (Figura 7). Esta constatação sugere a existência de problemas de comunicação entre profissionais de saúde e pais, que devem ser entendidos no sentido de serem solucionados. Uma potencial solução passa por melhorar a informação dos pais acerca dos riscos e cuidados a ter com os medicamentos, tendo os profissionais de saúde um papel essencial no fornecimento desta informação a um nível de literacia em saúde ao alcance dos cuidadores (Kaushal *et al.*, 2007).

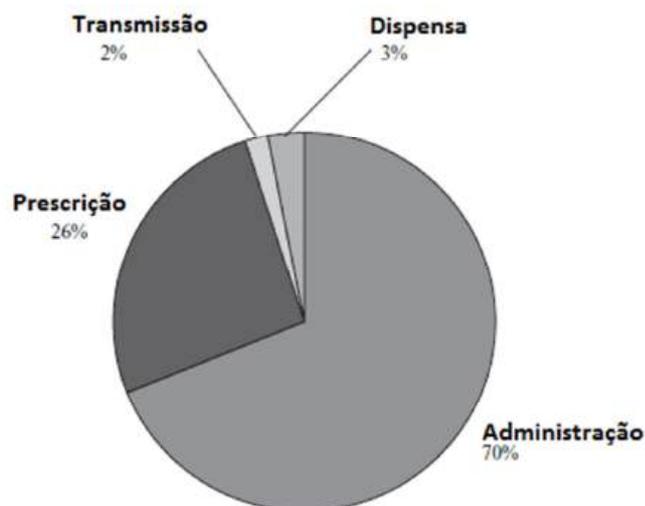


Figura 7: Reações adversas evitáveis na população pediátrica. Adaptado de Kaushal *et al.*

O acesso às urgências por reação adversa resultante da ingestão de uma quantidade de fármaco superior à devida é também frequente. A principal causa de *overdose* é a ingestão acidental por descuido dos pais, embalagem defeituosa ou inadequada, ou uma preparação/diluição do fármaco mais concentrado do que o devido. Ocorre também por vezes uma duplicação da administração do mesmo princípio activo, quando este possui uma apresentação ou nome comercial diferente, e também quando é comercializado a diferentes concentrações (Napoleone, 2010).

Embora todos os fármacos sejam capazes de causar danos e levar ao aparecimento de reações adversas, nos antibióticos, agentes imunossupressores e anticonvulsionantes surgem com maior frequência (Oshikoya & Njokanma, 2007). No entanto, dado o maior consumo por parte da população pediátrica, os fármacos mais frequentemente associados a reações adversas são as vacinas, os antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios não esteróides, produtos específicos para constipações e fármacos utilizados no tratamento de problemas do trato gastrointestinal e metabolismo (Napoleone, 2010).

Num estudo realizado por Priyadharsini foi avaliado o perfil de distribuição das reacções adversas na população pediátrica, estando os resultados apresentados na Figura 8.

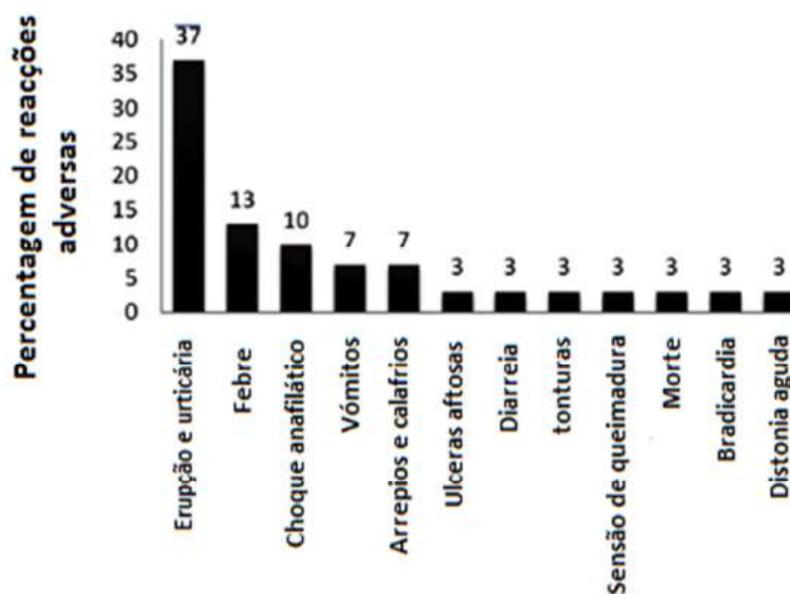


Figura 8: Perfil de reações adversas na população pediátrica. Adaptado de Priyadharsini *et al.*, 2011.

A maioria das reações adversas observadas em pediatria, afetam principalmente a pele (erupção e urticária) e o sistema gastrointestinal (diarreia, náuseas e vômitos), mas são também observadas reações sistêmicas e reações relacionadas com o sistema nervoso central (EMA, 2004). Os resultados obtidos vão de encontro aos observados em outros estudos, com a erupção e urticária como principal reação adversa reportada, seguido da febre, choque anafilático e vômitos (Priyadharsini *et al.*, 2011).

Entre os fármacos de maior consumo na população pediátrica encontram-se o ibuprofeno, paracetamol, amoxicilina e salbutamol. Num estudo realizado por Stewart foram analisadas as reações adversas mais frequentes em crianças relativamente a estes quatro fármacos. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: Reações adversas entre os fármacos mais prescritos na população pediátrica. Adaptado de Stewart *et al.*, 2005.

Fármaco	% Reações Adversas	Reações Adversas reportadas
Amoxicilina	49,5	Diarreia, erupção cutânea, dores de barriga, cansaço, irritabilidade, dificuldade em adormecer, hiperactividade, tosse.
Paracetamol	35,8	Cansaço, tosse, diarreia, irritabilidade, diarreia, erupção cutânea, dificuldade em adormecer, hiperactividade
Ibuprofeno	9,2	Cansaço, diarreia, tosse
Salbutamol	5,5	Diarreia, dor de barriga, hiperactividade, irritabilidade

Tal como em outros estudos, verifica-se que os antibióticos são os principais responsáveis pela ocorrência de reações adversas. As erupções cutâneas e a diarreia estão entre os sintomas mais comuns, como também já verificado.

3.3.2 Reações adversas associadas ao uso *off-label* de fármacos

A prescrição *off-label* é normalmente citada como uma causa comum para o desenvolvimento de reações adversas entre crianças. Dados relativo à segurança, PK, PD e eficácia dos fármacos são bastante limitados para este grupo etário, o que pode muitas vezes conduzir a erros de dose, a taxas de insucesso dos tratamentos elevadas, reações adversa e até mesmo mortalidade e morbidade (Laughon *et al.*, 2011; Neubert *et al.*, 2004). Gill e Turner demonstraram que um terço a metade das reações adversas que ocorrem nos hospitais pediátricos envolvem o uso *off-label* de fármacos. O número limitado de fármacos com indicação para a população pediátrica, menos de 15% dos fármacos atualmente no mercado, dificulta a escolha do pediatra, e levam a que o uso *off-label* e de fármacos não licenciados seja uma necessidade terapêutica. Expondo a criança a um risco mais elevado de reação adversa, quer seja por sobredosagem ou falta

de eficácia, ou pelo uso de uma formulação não apropriada (Kimland & Odlind, 2012; Napoleone, 2010).

Num estudo realizado por Impicciatore verificou-se que a incidência de reações adversas em crianças hospitalizadas é de 9,5%, enquanto em ambulatório de apenas 1,7%, o que deverá estar relacionado com a maior frequência de uso de medicação *off-label* e não licenciado a nível hospitalar (Neubert *et al.*, 2004). Num outro realizado em cinco hospitais pediátricos no Reino Unido, foram observadas reações adversas em 11% dos pacientes admitidos, sendo que destas, 3,9 estão relacionadas com a prescrição de fármacos licenciados e 6% com a prescrição de não licenciados ou *off-label*. Com base nestes estudos pode-se concluir o aparecimento de reações adversas associadas ao uso de fármacos não licenciados e *off-label*, representa um problema (Napoleone, 2010). Dado que o licenciamento de um fármaco tem como objetivo garantir a sua segurança, eficácia e qualidade, com o uso de fármacos não licenciados ou em regime *off-label* seria de esperar um maior risco de desenvolvimento de reações adversas (Neubert *et al.*, 2004).

São no entanto poucas as publicações que relacionam o uso de fármacos não licenciados e/ou *off-label* com o aparecimento de reações adversas. Para este facto poderá contribuir o pouco hábito de notificação de reações adversas pediátricas, tal como acontece no adulto, que é ainda menor no caso do uso de medicamentos não licenciados ou utilizados em regime *off-label*. No caso do uso de fármacos *off-label* e não licenciados não existe informação acerca da recomendação de uso ou de dose, pelo que é mais frequente a ocorrência de erros. (EMA, 2010). Enquanto os fármacos licenciados são monitorizados pela notificação espontânea, por estudos epidemiológicos e sistemas de vigilância, não existe atualmente nenhum processo similar para a monitorização e recolha de informação nas reações adversas resultantes do uso de fármacos não licenciados ou de uso *off-label* ((Kimland & Odlind, 2012; Impicciatore *et al.*, 2000).

3.3.4 Reações adversas associadas a erros de medicação

Os erros de medicação podem ocorrer em qualquer etapa do processo de uso de um medicamento: prescrição, preparação (especialmente produtos de preparação extemporânea), dispensa e administração (Benavides *et al.*, 2011). Os erros de medicação representam a principal causa direta de dano no doente, e são três vezes mais frequentes em crianças do que em adultos (Christiansen *et al.*, 2008; Cunningham, 2012). A análise de todos estes erros tem levado diferentes organizações a impulsionar melhorias na segurança dos seus serviços. A incorporação de barreiras de controlo nas diferentes fases do circuito de utilização do medicamento e consciencialização de todos os intervenientes contribui para a diminuição da incidência de reações adversas. Este processo inclui não só medidas gerais, como a comunicação de erros de medicação e a prescrição electrónica, como também estratégias mais específicas como a padronização de procedimentos e a introdução de técnicas de dupla verificação de procedimentos em unidades em que a variabilidade dos pacientes é elevada, como pode ser uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátrica (Echarri-Martínez *et al.*, 2012).

A epidemiologia dos erros de medicação em crianças tem sido ainda pouco estudada. Numa revisão publicada por Echarri-Martínez verificou-se que nos doentes pediátricos, a distribuição dos erros nas diferentes etapas do circuito de cuidados prestados distribui-se em 54% para erros de prescrição médica, 12% de administração, 1,7 de dispensa e 1,3% na monitorização. Uma parte destes erros são evitáveis, e não sendo detectados representam um risco desnecessário para os doentes (Benavides *et al.*, 2011; Echarri-Martínez *et al.*, 2012).

De entre os erros de prescrição mais comuns incluem-se os de cálculo da dose, a causa mais frequente (70% de acordo com um estudo de Christiansen *et al.* de 2008), e conversão de unidades numéricas, frequência de administração e de falta indicação para o grupo etário em causa. Entre os erros de dispensa foram identificados erros de falta de instruções de utilização, quantidade, concentração, fármaco e doses incorretas, omissão de fármacos e erros de preparação (Benavides *et al.*, 2011). Os erros de administração resultam principalmente da falta de conhecimento por parte dos cuidadores, pelo que a instrução dos mesmos é fundamental, uma função que cabe em grande parte ao farmacêutico.

No entorno comunitário são poucos os dados relativos aos erros de medicação em pediatria. Num estudo no qual foram avaliadas 1933 prescrições dispensadas a crianças, verificou-se que 15% apresentavam erros. Dos erros identificados, 8% erros de sobredosagem e 7% de subdosagem. Este estudo avaliou apenas os erros de prescrição, pelo que na realidade este valor poderá ser muito superior se forem tidos em conta os erros de dispensa e administração (Benavides et al., 2011).

4. Cuidados de Saúde em Pediatria

A segurança do doente constitui uma componente fulcral na prestação de cuidados de saúde com qualidade. Quando um doente recorre aos serviços de saúde aquilo que se espera é que sejam empreendidos todos os esforços para garantir a segurança dos seus utilizadores. A *Joint Commission on Accreditation of Healthcare* (JCHCO) define qualidade em saúde como: “ O modo como os serviços de saúde, de acordo com o actual nível de conhecimentos, aumentam a possibilidade de obter resultados desejáveis e reduzem a possibilidade de obtenção de resultados indesejáveis”. O objetivo primordial na melhoria da qualidade passa pela prestação de cuidados de saúde de excelência baseados na melhor evidência possível, reduzindo ao máximo a ocorrência de danos no doente.

Dado que o erro de terapêutica em pediatria se reveste de contornos específicos, também as medidas recomendadas para os prevenir terão que ser direcionadas para este grupo etário. De acordo com Luk, “Os erros de medicação são um tipo muito comum de erros de natureza multidisciplinar”. As instituições e serviços pediátricos devem portanto desenvolver programas multidisciplinares funcionais que permitam um envolvimento efetivo dos profissionais de saúde na prevenção do erro de terapêutica, pois só com a participação de médicos, farmacêuticos, enfermeiros e pais/cuidadores da criança tal será possível (Luk *et al.*, 2008).

4.1 Acompanhamento Hospitalar do doente Pediátrico

Em 1980, um painel de especialistas da JCHCO definiu o sistema de utilização de medicamentos em hospitais, como um conjunto de processos interrelacionados cujo

objetivo comum é a utilização dos medicamentos de forma segura, efetiva, apropriada e eficiente de modo a garantir a administração do medicamento correto, ao paciente correto, pela via correta e no momento certo (Molina, 2012). A prestação de acompanhamento farmacêutico nos hospitais nasce da necessidade de compreender a utilização do medicamento como um processo global que não só inclui a elaboração, dispensa e administração do medicamento, como também a análise da necessidade, eficácia e segurança que tem um medicamento num doente concreto. Na figura 9 é apresentado um esquema que resume os principais processos que integram este sistema, com referência aos pontos críticos no que respeita à população pediátrica (Echarri-Martínez *et al.*, 2012).

	Processo	Pontos críticos em Pediatria
	Seleção de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Utilização de um guia farmacoterapêutico pediátrico Estabelecimento de protocolos de utilização dos medicamentos
Validação	Prescrição médica	<ul style="list-style-type: none"> Doses individuais de acordo com o peso, etapa de crescimento, necessidades clínicas ou superfície corporal
Seguimento	Dispensa	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de elaboração de fórmulas magistrais para individualizar as doses
	Administração	<ul style="list-style-type: none"> Preparação para a administração que envolva manipulação (diluição, etc.,)

Figura 9: Circuito de utilização de medicamentos no âmbito pediátrico. Adaptado de Molina, 2012.

A complexidade do todo circuito de utilização de medicamentos nos hospitais obriga cada vez mais a uma abordagem multidisciplinar que aumente a segurança e facilite a implementação de melhorias nas etapas de prescrição, dispensa e administração de medicamentos. A formação especializada dos farmacêuticos é crítica

para a sua integração e para que seja reconhecido o valor que acresce à qualidade no atendimento do doente.

De entre as etapas apresentadas, a dispensa e a validação de prescrições são onde o farmacêutico hospitalar mais intervém. O farmacêutico participa na seleção do medicamento adequado, da dose correta, das vias e formas de administração que melhor se adaptam a cada caso, na monitorização farmacoterapêutica e no fornecimento de informação de forma adequada ao entendimento do doente (Echarri-Martínez *et al.*, 2012).

4.3 Medidas de prevenção de erros de medicação em Pediatria

O sistema de medicação é composto por vários processos interligados e interdependentes, que envolvem equipas multidisciplinares. Alguns grupos populacionais, dadas as suas características estão expostos a um maior risco de ocorrência de erros e risco potencial de mortalidade e morbidade. A população pediátrica é um destes grupos, sendo o risco de reacção adversa três vezes superior ao do adulto entre os doentes hospitalizados (Levine *et al.*, 2001).

A complexidade do processo pode ser potenciadora da ocorrência de erros, que podem acontecer em qualquer ponto da cadeia. No entanto a prevenção de erros em hospitais não tem sido uma prioridade (Anacleto *et al.*, 2006). Os erros de medicação raramente ocorrem por falha de um único elemento, na verdade os erros de medicação são o resultado combinado de múltiplas falhas, as chamadas falhas latentes, que resultam de lacunas na estrutura organizacional. Será surrealístico esperar um sistema absolutamente perfeito e livre de erros, no entanto, para minimizar a sua ocorrência podem ser adotadas estratégias que passam pela melhoria na organização do sistema, implementação de programas educacionais e sistemas de fabrico e regulamentação.

O recurso ao uso de tecnologias informatizadas pode ser uma ferramenta facilitadora da organização do sistema, uma vez que fornecem informação, facilitam a

comunicação, podem alertar para potenciais erros e processar dados. O recurso à prescrição eletrónica, a sistemas automatizados de dispensa e sistemas inteligentes de administração de medicamentos constituem atualmente ferramentas eficazes para diminuir erros de medicação tanto em doentes pediátricos como em adultos (Levine, 2001; Molina, 2012).

É comum as prescrições apresentarem falta de informação, utilização de abreviaturas, de ordens de grandeza inadequadas ou erros de cálculo. Uma prescrição deverá conter obrigatoriamente o nome, data de nascimento, peso, alergias e condições particulares do doente. Os medicamentos devem ser prescritos por nome genérico, apresentarem concentração, volume expressos em unidades métricas e devem também apresentar indicações para o uso como a dose e os cálculos utilizados para a determinação da mesma e a duração do tratamento. Estratégias que passam pela uniformização no uso de unidades métricas, proibição do uso de abreviaturas e implementação de sistemas de verificação, podem ser facilitadas com o recurso à prescrição eletrónica. A informatização dos dados do doente facilita o acesso à história clínica e o cruzamento de dados (Levine *et al.*, 2001; Mitchell, 2001; Molina, 2012).

Os sistemas de dispensa automáticos são atualmente uma ferramenta muito comum. Foram criados para facilitar o processo de dispensa de fármacos ao doente, no entanto apresentam algumas falhas, que ao invés de diminuir podem contribuir para o aumento de erros. Quando o sistema permite que haja acesso ao fármaco, sem que antes tenha sido feita uma verificação prévia de qual o medicamento que vai ser administrado a um doente, perde-se um filtro adicional de deteção de erros. O sistema apresenta também limitações, especialmente nos serviços pediátricos uma vez que permite apenas o armazenamento de medicamento na dose comercial, pelo que após serem retirados do sistema é muitas vezes necessário proceder ao ajuste da dose antes da administração (Levine, 2001).

De modo a garantir uma diminuição dos erros de medicação em pediatria é importante que as equipas que trabalham nos serviços, e estão envolvidas na prescrição, preparação, etiquetagem, dispensa, administração e monitorização, sejam constituídas por profissionais com treino e habilitações na área dos cuidados pediátricos, que haja um bom sistema de comunicação entre os intervenientes e que o sistema seja desenhado de acordo com as especificidades deste grupo populacional.

4.4. O Farmacêutico Clínico

O farmacêutico tem ao longo dos anos sido reconhecido como o especialista do medicamento (Kennedy, *et al.*, 2011). No entanto, dada a sua formação geral, o farmacêutico possui a capacidade de analisar e implementar melhorias nos circuitos de prescrição, dispensa e administração de medicamentos (Echarri-Martínez *et al.*, 2012). Pelos seus conhecimentos sobre medicamentos e o seu papel no processo de distribuição de fármacos, o farmacêutico encontra-se numa posição fundamental para a prevenção dos erros de medicação e assegurar do uso correto da medicação. O farmacêutico interage com outros profissionais de saúde para desenvolver, implementar e monitorizar planos terapêuticos com vista a alcançar o melhor resultado terapêutico para cada doente, e detetar e resolver problemas relacionados com os fármacos antes destes chegarem ao doente (Levine *et al.*, 2001). O principal objetivo do farmacêutico clínico é melhorar a qualidade da assistência ao doente através do acompanhamento individualizado, assegurando uma farmacoterapia segura e eficaz (Echarri-Martínez *et al.*, 2012; Szczesiul *et al.*, 2009).

O acompanhamento prestado pelo farmacêutico ao nível da prática clínica, nomeadamente no processo de validação das prescrições médicas, contribui para a utilização racional de medicamentos e redução dos erros de medicação. A revisão global do tratamento farmacoterapêutico permite evitar quer erros de prescrição, quer de transcrição por parte do pessoal de enfermagem, constituindo um filtro adicional de segurança. É ainda de especial importância a confirmação dos ajustes da dose, a análise das possíveis interações e o seu significado clínico, a confirmação da continuação ou a suspensão dos tratamentos em função do plano estabelecido pelos responsáveis, assim como a revisão global das nutrições entéricas e parentéricas, em termos de aporte e limitações técnicas na elaboração, como a possível precipitação dos iões cálcio e fosfato. O farmacêutico também delibera estratégias para prevenir erros de medicação, apoiando a implementação de uma cultura de segurança na Unidade Clínica e encarrega-se de realizar tarefas de farmacovigilância e comunicação de eventos adversos a medicamentos ocorridos na Unidade. A nível da logística, cabe ao farmacêutico a otimização do circuito de utilização do medicamento e a identificação dos pontos sensíveis, como a gestão de fármacos e a sua conservação, distribuição e armazenamento. É também o farmacêutico o especialista no fornecimento de

informação sobre medicamentos aos restantes profissionais de saúde (Echarri-Martínez *et al.*, 2012; Hamarneh *et al.*, 2011; Al-Jumah & Qureshi, 2012).

O farmacêutico apresenta também um papel importante no cuidado continuado do doente após alta hospitalar. Durante o processo de alta, cabe ao farmacêutico assegurar que o responsável pela administração de fármacos se faz acompanhar de toda a informação necessária para uma administração correta. Quase 70% das admissões hospitalares por reação adversa estão relacionadas com o uso incorreto da medicação (Levine *et al.*, 2001). A importância de uma correta comunicação foi demonstrada num estudo no qual foi avaliada a relação entre o modo como é transmitida a informação acerca do uso de um fármaco e o sucesso na sua administração. No estudo, quando a informação foi dada verbalmente verificou-se uma taxa de sucesso de 37%, enquanto, quando dada verbalmente e acompanhada de demonstração foi de 83% (Benavides *et al.*, 2011). No acompanhamento em pediatria, e dadas as características do grupo etário, os pais ou cuidadores têm um papel fundamental no processo de acompanhamento e para o cumprimento dos objetivos terapêuticos. A sua participação nos tratamentos, a compreensão das razões por trás da medicação e a aprendizagem do modo de administração é algo que não só conduz a uma melhoria dos resultados como também que satisfaz os cuidadores (Tomlin e Saunders, 2001).

As crianças representam um segmento importante da população que o farmacêutico serve, e dadas as suas características especiais, um desafio na seleção do fármaco, dose e via de administração (Aucoin *et al.*, 2005). A farmacologia clínica pediátrica foi introduzida na década de sessenta por Sumner J. Yaffe (Giacoia *et al.*, 2011). Nasce da constatação de que o doente pediátrico apresenta particularidades que o distinguem do adulto, e de que a intervenção do farmacêutico poderá ser determinante para a efetividade ou falha das terapêuticas. A terapêutica farmacológica na criança é muitas vezes imprevisível, podendo a resposta variar entre crianças no mesmo grupo etário, ou para a mesma criança ao longo do seu desenvolvimento. Por este motivo, para a otimização dos resultados terapêuticos é importante a compreensão dos mecanismos responsáveis por esta variabilidade, e tê-los em consideração no desenvolvimento de um plano farmacológico (Kennedy, 2011).

4.4.1 Evidência da intervenção do farmacêutico clínico em pediatria

Vários estudos têm indicado que a participação do farmacêutico clínico nos cuidados médicos do doente contribui para o aumento da segurança e efetividade das terapêuticas aplicadas. Estando documentado o impacto e a relevância da sua participação na monitorização de fármacos, na adesão dos pacientes à terapêutica, na prevenção da ocorrência de reações adversas e os benefícios económicos das suas intervenções (Kaushal & Bates, 2001). Um estudo de Fortescue *et al.*, demonstrou que o farmacêutico é responsável pela prevenção de 81% dos erros de medicação potencialmente perigosos para o doente (Fortescue *et al.*, 2006).

Num estudo realizado por Zhang *et al.*, foi avaliado o impacto da intervenção farmacêutica na prática clínica pediátrica no qual são documentados os tipos de intervenção realizados e os resultados da sua aplicação. As intervenções foram classificadas em três grupos: resposta a perguntas de médicos e enfermeiros, sugestão de tratamento e prevenção de erros de medicação, como apresentado na tabela 13.

Tabela 13: Intervenções do farmacêutico clínico. Adaptado de Zhang *et al.*, 2012.

	Intervenção	Percentagem (%)
1. Resposta a questões de médicos e enfermeiros	Informação acerca da produção do fármaco	2,1
	Dosagem e uso de fármacos	55,3
	Especificações do fármaco	2,1
	Farmacologia	25,5
	Manuseamento do fármaco	2,1
	Interacções	4,2
	Contra-indicações	8,5
2. Sugestões de tratamento	Combinação de fármacos	16,13
	Aumento ou diminuição de doses	9,67
	Seleção e descontinuação de fármacos	64,52
	Duração de tratamento	3,22
	Formulação	3,22
	Prevenção de reacção adversa	3,22
3. Prevenção de erros de medicação	Erros de prescrição	38,71
	Erros de dosagem	12,91
	Erros de preparação	32,26
	Erros tecnológicos	3,2
	Erros de adesão	2,9

As intervenções solicitadas aos farmacêuticos e apresentadas na tabela, demonstram a importância da sua participação na prática clínica. No estudo foi possível concluir que as intervenções do farmacêutico clínico resultaram na diminuição no número de erros de medicação, contribuíram para a diminuição do tempo de internamento e do número de readmissões do doente e ainda, para o aumento da adesão à terapêutica farmacológica após alta médica (Zhang *et al.*, 2012). Num outro estudo realizado por Christiansen, foi avaliado o impacto da revisão da prescrição pelo farmacêutico na melhoria da segurança e precisão das prescrições de doentes pediátricos antes da alta hospitalar. Pretendia-se no mesmo estudo avaliar se o envolvimento do departamento de farmácia no processo de alta do doente promove a continuação dos cuidados iniciados no internamento. Das 74 prescrições analisadas 81% apresentavam pelo menos um erro, sendo o número o tipo de intervenções realizadas apresentadas na Figura 10.

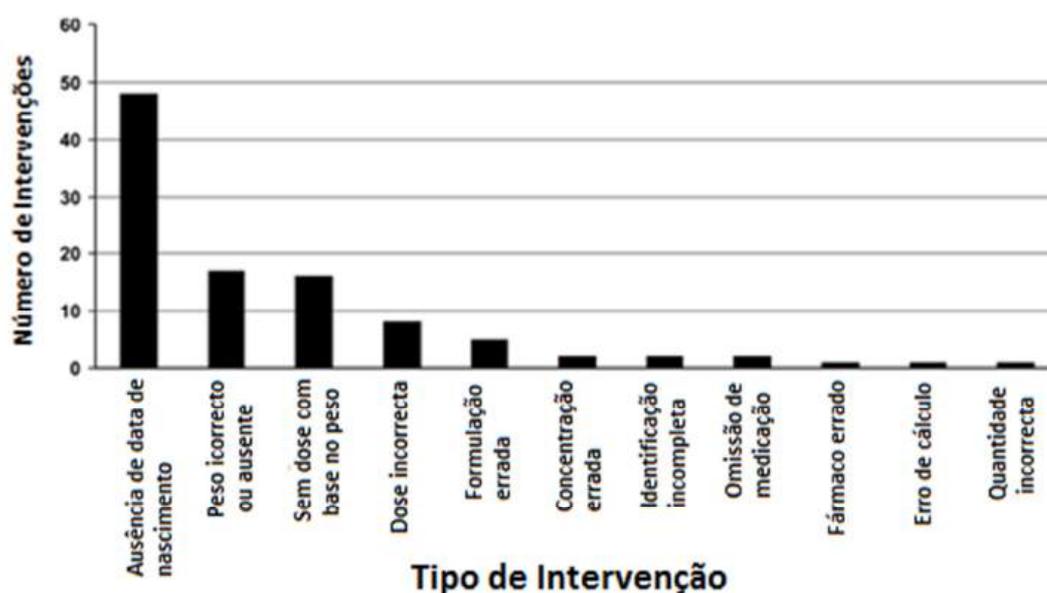


Figura 10: Erros detetados nas prescrições dos doentes pediátricos. Adaptado de Christiansen *et al.*, 2008.

Os resultados deste estudo permitiram verificar que a maioria das prescrições apresentava erros ou faltas que levaram à intervenção do farmacêutico clínico pediátrico. Em cerca de 48% das prescrições de alta faltava a data de nascimento do doente, um parâmetro muitas vezes ignorado, mas importante em pediatria no cálculo da dose e

escolha da formulação adequada. O peso, um parâmetro igualmente importante, não constava em 17% das prescrições. De entre as intervenções documentadas, está referida a sugestão de substituição da medicação e num caso a correção da dose de amoxicilina que fora prescrita numa dose em cinco vezes superior ao limite máximo. A análise das intervenções farmacêuticas registradas (um total de 101) demonstrou uma poupança de 7670 dólares. Verificou-se também que os programas de aconselhamento acerca da medicação prescrita e revisão da mesma, levaram a um aumento do envolvimento do paciente com a farmácia com conseqüente redução nos erros de administração. Estudos de outros autores têm igualmente demonstrado que os serviços prestados por um farmacêutico têm impacto positivo na educação do doente e na adesão à terapêutica (Christiansen *et al.*,2008). As intervenções documentadas permitem verificar que no decorrer da prática clínica o farmacêutico representa uma mais-valia importante.

A introdução de um farmacêutico clínico especialista, do processo de revisão das prescrições dos doentes internados por um farmacêutico clínico e o atendimento por farmacêuticos, aumentaram a participação dos serviços farmacêuticos e o envolvimento de farmacêuticos no processo de prescrição e gestão da terapêutica farmacológica do doente. Este envolvimento da farmácia nos cuidados diretos do doente refletiu-se na diminuição dos erros de prescrição tanto dos pacientes internados como em ambulatório, aumento da adesão à terapêutica e diminuição dos custos. Ou seja, numa melhoria global dos serviços prestados ao doente (Christiansen *et al.*,2008; Zhang *et al.*,2012).

É reconhecido desde há muito tempo que os fármacos normalmente não são utilizados em todo o seu potencial, e sendo a sua prescrição realizada maioritariamente por médicos é importante a revisão dos seus hábitos de prescrição. Este processo envolve normalmente um farmacêutico que com base em revisões da literatura e dos dados clínicos, em conjunto com a experiência adquirida apresenta ao prescritor informação que apoia a modificação da prescrição. Este processo de revisão do uso de fármacos abrange todos os aspectos do processo farmacoterapêutico, desde o seu começo até ao fim (Angalakuditi & Gomes, 2011). No doente pediátrico, dada a sua susceptibilidade e maior predisposição a sofrer eventos adversos decorrentes do uso de medicação, este procedimento é ainda de maior importância (Smyth *et al.*, 2012).

6. Discussão dos resultados e conclusões

A população pediátrica representa um grupo heterogéneo, que engloba desde recém-nascidos a adolescentes. A imaturidade do doente pediátrico e o estado de desenvolvimento contínuo condicionam a farmacocinética e farmacodinâmica, afectando a biodisponibilidade e conduzindo a variações na resposta terapêutica. Assim, para assegurar a segurança e efectividade da terapêutica farmacológica é necessária a realização de estudos direccionados para o efeito dos fármacos em crianças, não sendo suficiente uma simples extrapolação dos resultados obtidos no adulto.

A realização de ensaios clínicos em crianças, embora imperativa para facilitar o acesso das crianças a melhores cuidados de saúde, é insuficiente para colmatar as necessidades reais. Para este facto contribuem não só as questões éticas que os envolvem, mas também o pouco esforço dos laboratórios de investigação cujo principal foco de interesse continua a ser o adulto. De acordo com a EMA, entre 1955 e 2005 apenas um terço dos fármacos autorizados foram aprovados em crianças. Esta tendência tem no entanto vindo lentamente a ser alterada, como resultado dos esforços e iniciativas levados a cabo por organizações onde se inclui a OMS, a EMA e a FDA.

Como resultado da escassez de medicamentos com aprovação para utilização em pediatria, é frequente o recurso ao uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados. Esta prática representa um terço das prescrições em pediatria e é mais comum a nível hospitalar do que em ambulatório, uma vez que está muito ligada à situação clínica do doente. Num estudo de Hill, verificou-se que a nível da UCI o uso de fármacos *off label* e não licenciados pode representar 71,8%, enquanto ao nível do internamento o valor baixa para 46% e da clínica geral para 10,8%.

O consumo de fármacos, na maioria das vezes, inicia-se cedo na infância (figura 6), sendo inclusive o grupo etário que engloba as crianças desde o nascimento até 1 ano de idade, aquele onde se verifica maior consumo. Entre os fármacos mais consumidos encontram-se os antibióticos, anti-inflamatórios e anti-histamínicos, sendo este resultado transversal entre os resultados obtidos por vários autores, inclusive em Portugal. O consumo de fármacos pode resultar da prescrição médica, mas muitas vezes, como no caso dos MNSRM, de auto-sugestão dos pais ou cuidadores, e nem

sempre, quer num caso quer no outro são administrados de modo correcto e de acordo com a indicação de uso dos mesmos (tabelas 8 e 9).

Os MNSRM representam um grupo de risco pois podem ser adquiridos em estabelecimentos não farmacêuticos onde não há garantia de que seja prestada a informação correcta no ato da dispensa. Grande parte das reacções adversas que ocorrem em crianças poderiam ser evitadas e estão muitas vezes relacionadas com erros de administração, na maior parte dos casos pelos pais. A prestação de informação adequada, nomeadamente pelo farmacêutico, poderá ser uma ferramenta eficaz.

Os medicamentos mais consumidos pela população pediátrica, antibióticos (amoxicilina e penicilina) e analgésicos (paracetamol e ibuprofeno), correspondem também aqueles que são mais vezes utilizados de forma incorrecta e maior número de reacções adversas originam. Por este motivo estas são classes de medicamentos que constam da lista de prioridades em investigação desenvolvida pela EMA (Ferreira *et al.*, 2011; Ekins-Daukes *et al.*, 2005; Kimland & Odelind, 2012; Morales-Capri *et al.*, 2010; Schirm *et al.*, 2011).

As reacções adversas a fármacos podem surgir também quando um fármaco é administrado de modo correto e de acordo com as indicações terapêuticas. Por este motivo a sua notificação é importante, pois embora muitas reacções surjam durante os ensaios clínicos, muitas só são detetadas após a comercialização do fármaco, principalmente as mais raras, quando o fármaco contacta com uma amostra maior da população. Os vários estudos realizados sobre a incidência de reacções adversas na população pediátrica apresentam como ponto comum o facto de ocorrerem com maior frequência nos pacientes internados (cerca de 9,53% em crianças hospitalizadas e 1.46% em ambulatório) o que está directamente relacionado com o maior uso de medicação em regime *off-label* a nível hospitalar.

A maioria das reacções adversas que ocorrem em crianças podem ser evitadas (cerca de 70%) e estão na maioria das vezes relacionadas com erros de medicação. Os erros de medicação representam a principal causa direta de dano no doente, e são três vezes mais frequentes em crianças do que em adultos (Christiansen *et al.*, 2008; Cunningham, 2012), podendo ocorrer em qualquer etapa do processo de utilização do medicamento. De acordo com Echarri-Martinez a maioria dos erros de medicação

ocorre na prescrição (54%), seguindo-se a administração (12%), a dispensa (1,7%) e a monitorização (1,3%).

Dada a complexidade do circuito de utilização do medicamento, principalmente a nível hospitalar, o aumento da segurança e efectividade na administração de medicamentos passa cada vez mais por uma abordagem multidisciplinar. Na prescrição, um dos principais pontos críticos no circuito do medicamento, a implementação de sistemas de verificação e validação por um farmacêutico clínico, apresentam-se como uma estratégia que contribui não só para um aumento do uso racional do medicamento, como para uma diminuição significativa no número de reações adversas. O farmacêutico é responsável pela prevenção de 81% dos erros de medicação potencialmente perigosos para o doente (Fortescue *et al.*, 2006), que podem ocorrer na prescrição ou em qualquer outra etapa do circuito de distribuição do medicamento.

O farmacêutico apresenta também um papel importante no cuidado continuado do doente após alta hospitalar. Durante o processo de alta, cabe ao farmacêutico assegurar que o responsável pela administração de fármacos se faz acompanhar de toda a informação necessária para uma administração correcta. Estando demonstrado que uma correcta compreensão por parte do doente aumenta a sua adesão ao tratamento e a efectividade do mesmo.

O farmacêutico clínico, pelos seus conhecimentos sobre medicamentos e o seu papel no processo de distribuição de fármacos, encontra-se numa posição fundamental para a prevenção dos erros de medicação e contribuir para o uso correcto da medicação. Entre as principais intervenções do farmacêutico clínico incluem-se a prestação de informação acerca do medicamento aos restantes profissionais de saúde, quer sejam questões acerca do manuseamento ou de interacções, sugestões acerca do tratamento e prevenção de erros de medicação (tabela 12). Este envolvimento da farmácia nos cuidados directos do doente refletiu-se na diminuição dos erros de prescrição tanto dos doentes internados como em ambulatório, aumento da adesão à terapêutica e diminuição dos custos.

Sendo o doente pediátrico, um doente que apresenta um conjunto de especificidades, que exigem por parte dos cuidadores conhecimentos específicos das mesmas. Existindo, uma limitação na oferta terapêutica para este grupo etário, e um

risco aumentado de ocorrência de reações adversas, torna-se imperativa a participação de um farmacêutico nos cuidados clínicos do doente pediátrico.

A academia Americana de Pediatras reconheceu o valor do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. De entre as recomendações para diminuir a taxa de erros está a de que os hospitais deveram dispor de um número suficiente de farmacêuticos com formação e treino na dispensa e preparação de fármacos para crianças (Aucoin *et al.*, 2005).

7. Referências Bibliográficas

- AAGAARD, L. [et al.] – Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. **Br J Clin Pharmacol.** 70(2010) 481-491.
- AAGAARD, L.; HANSEN, E.H. – Prescribing of medicines in the Danish pediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. **Br J Clin Pharmacol.** 75 (2011) 751-757.
- AL-JUMAH, K.A; QURESHI, N.A. – Impact of pharmacist interventions on patient's adherence to antidepressants and patient-reported outcomes: a systematic review. **Patient Preference and Adherence.** 6(2012):87-100.
- AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY - The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* [Em linha]. 28(6) 2008. [Consult. em 20 de Set. 2011]. Disponível em: <http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>
- ANDERSON, B. J.; HOLFORD N. H. G. - Mechanistic Basis of using Size and Maturation to Predict Clearance in Humans. **Drug Metab Pharmacokinet.** 24:1 (2009) 25-26.
- ANGALAKUDITI, M., GOMES, J. – Retrospective drug utilization review: impact of pharmacist interventions on physician prescribing. **Clin Econ and Outcomes Research.** 3(2011):105-108.
- ARNOLDS, S. [et al.] – How pharmacokinetic and pharmacodynamics principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. **Int J Clin Pract.** 64:10 (2010) 1415-1424.
- AUCOIN, R.G. [et al.] – Pediatric Pharmacotherapeutic Education: Current Satus and Recommendations to Fill the Growing Need. **Pharmacotherapy.** 25(2005):1277-1282.
- AZHAR, S. [et al.] – The role of pharmacists in developing countries: current scenario in Pakistan. **Human Resources for Health.** (2009), 7:54.
- BAVDEKAR, S.B; GOGTAY, N.J. – Unlicensed and Off-label Drug use in Children. **J Postgrad Med.** 2005. 51(4): 249-252.
- BENAVIDES, S., [et al.] – Approach to the Pediatric Prescription in a Community Pharmacy. **J Pediatr Pharmacol.** 16(2011): 298-307.
- BERNEDT, E.R [et al.] – The globalization of clinical trials for new Medicines into emerging economies: Where are they going and why? Maastrich: BCT Maastrich draft paper. 2007.
- BLANCO, J.G [et al.] - Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. **Drug Metab Dispos.** 28 (2000) 379-82.
- CALDWELL, P.H.Y [et al.] – Clinical trials in children. **The Lancet.** 364 (2004) 803-811.

- CAMPOS, A.P.; FARIA, P.L. – A nova lei de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano: transposição da Directiva n.º 2001/20/CE, de 4 de Abril. **Rev Portuguesa de Saúde Pública**. 22:2 (2004) 101-120.
- CARMONA, R – Sistema Nacional de Farmacovigilância, Estrutura, Organização e Atribuições. [Em linha]. [Consult.15 de Junho de 2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/eventos/ev_11_10_2004/apresentacoes/Tarde/Regin_a_Carmona.pdf.
- CARRANZA, J.H. - Manual de Farmácia Clínica e Atención Farmacéutica. 7ª Ed. Madrid: Elsevier Science. 2006.
- MOLINA, E.V. – Farmácia Hospitalaria Pediátrica. Madrid:Elsevier Science. 2011.
- CASNOVA, M.A.R – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM): Requisitos regulamentares e análise da evolução do mercado. Colégio da Especialidade de Assuntos Regulamentares da Ordem Dos Farmacêuticos. 2011.
- CHEN, N. [et al.] - Ontogeny of drug elimination by the human kidney. **Pediatric Nephrology**. 21 (2006)160-168.
- CHRISTIANSEN, S.R. [et al.] – Impact of a Prescription Review Program on the Accuracy and Safety of Discharge Prescriptions in a Pediatric Hospital Setting. **J Pediatr Ther**. 13(2008):226-232.
- CLAVENNA, A. [et al.] – Determinants of the drug utilization profile in the pediatric population in Italy's Lombardi Region. **Br J Clin Pharmacol**. 67(2009) 565-571.
- CLAVENNA, A.; BONATI, M. – Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. **Eur J Clin Pharmacol**. 65(2009) 749-755.
- CÔRREA-NUNES, A.M. – O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). **Cad. Saúde Pública**. 14(1998) 725-733.
- CPS, Canadian Pediatric Society – Homeopathy in the pediatric population. **Paediatr Child Health**. 10(2005) 177-177.
- CREWS, K.R. [et al.] – Development an Implementation of a Pharmacist-Managed Clinical Pharmacogenetics Service. **Am J Health Syst Pharm**. 68 (2011):143-150.
- CROM, W. R. – Pharmacokinetics in Child. **Environmental Health Perspectives**. 102:11 (1999) 111-117.
- DAHER, C.V. [et al.] - Atenção à Saúde do Recém-Nascido: Cuidados com o Recém-Nascido Pré-Termo – Guia para os Profissionais de Saúde. Volume 4. Brasília – DF. Ministério da Saúde. 2011.
- GPUIM – Informações para o Uso de Medicamentos na Gravidez e Lactação. Fortaleza. Universidade Federal do Ceará. 2008.

- DU, Y., KNOPT, H. – Self-medication among children and adolescents in Germany: results from National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). **Br J Clin Pharmacol.** 68(2009) 599-608.
- EBERT, U. – Characteristics of pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. In ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION FOR APPLIED HUMAN PHARMACOLOGY, Bonn, Alemanha, 2003. 2:op005.
- ECHARRI-MARTÍNEZ, L. [et al.] – Formación Pediátrica para el desarrollo de actividades clínicas. **Farm Hosp.** 36(2012):43-49.
- EKINS-DAUKES, S. [et al.] – Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practioners. **Br J Clin Pharmacol.** 60(2) (2005)145-149.
- CHMP – Reflection paper: Formulations of choice for the peadiatric population. EMA. 2006.
- FÀBREGA, C.; POZAS, M. - La Unión Europea en favor de los niños. **Farm Hosp.** 30 (2006) 209-210.
- FERREIRA, L.A. [et al.] – A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev Assoc Bra Med Bras.** 50:1 (2012) 82-87.
- FIELD, M.J.; BERMAN, R.E [et al.] – The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children. Washington: The National Academies Press. 2004.
- FIGUEIREDO, A.M – Diretrizes éticas internacionais em pesquisa: Crítica à Declaração de Helsinque. **Derecho y Cambio Social.** (2009).
- FIP - Statement of Professional Standards Pharmaceutical Care. [Em linha]. 2008. Disponível em: www.fip.org.
- FLEMING, S.A; GUTKNECHT, N.C. – Naturopathy and Primary Care Practice. **Prim Care.** 37(2010) 119-136.
- GIACOAIA, G. [et al.] – Sumner J. Yaffe: The father of Pediatric Clinical Pharmacology. **J Pediatr Pharmacol Ther.** 16(2011):162-166.
- GIAM, J.A.; McLACHLAN, A.J – Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. **Int J Pharm Pract.** 16:1(2008) 3-10.
- GIBBONS, R. D. [et al.] – Post-Approval Drug Safety Surveillance. **Annu Rev Public Health.** 32(2010) 419-437.
- GINSBERG, G. [et al.] - Evaluation of Child/Adult Pharmacokinetic Differences from a Database Derived from the Therapeutic Drug Literature. **Toxicological Sciences.** 66 (2002) 185-200.
- GINSBERG, G.; HATTIS, D.; SONAWANE B. - Incorporating pharmacokinetic differences between children and adults in assessing children's risks to environmental toxicants. **Toxicology and Applied Pharmacology.** 198 (2004) 164-183.

GREENBLATT, D.J. [et al.] – Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress - Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Disposition. American College of Neuropsychopharmacology. 2002.

GUIDANCE FOR INDUSTRY General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products. Center for Biological Evaluation and Research (CBER). CLIN X

MITCHEL, A.L. – Challenges in Pediatric Pharmacotherapy: Minimizing Medication Errors. **Medscape**. 2(1): 2001.

GURA, K., [et al.] - Drug Therapy and Role of Nutrition. **Nutrition in Pediatrics**. 4th edition (2008) 191-207.

HAMARNEH, Y.N. [et al.] – Pharmacist's Perceptions of their Professional Role: Insights into Hospital Pharmacy Culture. **Can J Hosp Pharm**. 64(2011):31-35.

HEADLEY, J.; NORTHSTONE, K. – Medication Administered to children from 0 to 7,5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALPSAC). **Eur J Clin Pharmacol**. 63 (2007) 189-195.

HILL, P. – Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. **Arch Dis Child**. 90(2005) i17-i18.

HIRSH, J. [et al.] - American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. **J of The American Heart Association**. 107 (2003) 1692-1711

HSIEN, L. [et al.] – Off label drug use among hospitalized children: identifying areas with the highest need for research. **Pharm World Sci**. 2008.

IMPICCIATORE, P. [et al.] – Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analyses of prospective studies. **Br J Clin Pharmacol**. 52(2000) 77-83.

INDRIO, F. [et al.] – Effects of Probiotic and Prebiotic on Gastrointestinal Motility in Newborns. **Journal of Physiology and Pharmacology**. 6 (2009) 27-31.

INFARMED – Comissão Ética para a Investigação Clínica (CEIC) [Em linha]. [Consult. 12 de Abril de 2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/pt/ceic/instrucoes_req/ceic_instrucoes.pdf.

INFARMED – Ensaios Clínicos [Em linha]. [Consult. 12 de Março de 2012]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/medicamentos_uso_humano/ensaio_s_clinicos.

KARLBERG, J.P.E; SPEERS, M.A. – Revisão de Estudos Clínicos: Um Guia para o Comitê de Ética. Hong Kong: Pfizer. 2010.

INFARMED – Boletim de Farmacovigilância. Volume 5. N.º2 – 2º Trimestre 2001.

- KAUSHAL, R [et al.] – Adverse Drug Events in Pediatric Outpatients. **Ambulatory Pediatrics**. 7(2007) 383-389.
- KAUSHAL, R. & BATES, D. – Chapter 7: The clinical pharmacist's role in Preventing Adverse Drug Events. [Em linha]. 2001. Disponível em: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/pdf/chap7.pdf>.
- KEARNS, G.L. [et al.] – Drug Therapy: developmental pharmacology: drug disposition, action and therapy in infants and children. **N Engl J Med**. 342:12 (2003) 1157-1167.
- KENNEDY, M.J. – Pharmacogenomics and Pediatric Pharmacotherapy. **Pediatrics**. 2011.
- KENNEDY, M.J. [et al.] – The role of the Pediatric Pharmacist in Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenomics for children. **J Pediatr Pharmacol Ther**. 16(2011):118-122.
- KERN, S.E – Challenges in conducting clinical trials in children: approaches for improving performance. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 1:2(6) (2009) 609-617.
- KERN, S.E. - Challenges in conducting clinical trials in trials in children: approaches for improving performance. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 2:6 (2009) 609-617.
- KIDON, M.I; SEE, Y. – Adverse drug reactions in Singaporean Children. **Singapore Med J**. 45(2004) 574-577.
- KIMLAND, E.E – Drug Treatment in Children with focus on off label drug use. Karolinska Institute. Stockholm 2010.
- KNOFF, H.; DU, Y. - Perceived adverse drug reactions among non-institutionalized children and adolescents in Germany. **Brit J of Clin Pharmacol**. 70 (2010) 409-417.
- LAMBERT, G.H.; SCHOELLER D.A.; KOTAKE A.N. - The effect of age, gender and sexual maturation on the caffeine breath test. **Dev Pharmacol Ther**. 9 (1986) 375-88.
- LAUGHON, M.M. [et al.] – Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. **Expert Rev Clin Pharmacol**. 4:5 (2011) 643-652.
- LENK, C. [et al.] – Off-label, off-limits? Parental awareness and attitudes towards off-label use in paediatrics. **Eur J Pediatr**. 168(2009) 1473-1478.
- LEUCUTA, S.E.; VLASE, L. - Pharmacokinetics and Metabolic Drug Interactions. **Current Clinical Pharmacology**. I (2006) 5-20.
- LIMA, C. – Ensaio Clínico: Vulnerabilidade e Relativismo ético. **Acta Med Port**. 18 (2005): 221-226.
- LOUGHNAN, P.M. [et al.] - Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant. **Arch Dis Child**. 52 (1977) 302-309.
- MAIA, R. [et al.] – Uso (ou abuso) de fármacos na idade pediátrica. **Acta Pediatr Port**. 42(2011) 144-8.
- LEVINE, R.S [et al.] – Guidelines for preventing medication errors in Pediatrics. **JPPT**. 6 (2001): 426-442.

- MAIA, R. [et al.] – Uso (ou abuso) de fármacos na idade pediátrica. **Acta Pediatr Port.** 42:4 (2011) 144-148.
- MANUAL MERCK – Administração, distribuição e eliminação de um fármaco [Em linha]. Biblioteca Médica Online, 2009. [Consultado em 27 de Dezembro de 2011] Disponível em: <http://www.manualmerck.net>.
- MARSHALL, J. D; KEARNS, G. L. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. **Clinical Pharmacology and Therapeutics.** 66:1 (1999) 66-76.
- McCARVER, D. G.; HINES, R. N. - The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 300 (2002) 361–366.
- MCINTYRE, J. [et al.] – Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child.** 83(2000) 498-501.
- MCINTYRE, J. [et al.] – Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child.** 83(2000) 498-501.
- MORALES-CAPRI, C. [et al.] – Drug utilization and off label drug use among Spanish emergency room paediatric patient. **Eur J Clin Pharmacol.** 66(2010) 315-320.
- MORAN, C. [et al.] – Ethical Considerations for pharmacogenomic testing in pediatric clinical care research. **Pharmacogenomics.** 12(2011):889-895.
- MURPHY, G. M.; SIGNER, E. – Bile acid metabolism in infants and children. **Gut.** 15 (1974) 151-163.
- NAPOLEONE, E. – Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). **Italian Journal of Pediatrics.**(2010).
- NUNN, T.; WILLIAMS, J. - Formulations of medicines for children. **British Journal of clinical Pharmacology.** 59:6 (2005) 674-676.
- NUNN, T.; WILLIAMS, J. – Formulations of Medicines for children. **Br J Clin Pharmacol.** 59(2005) 674-675.
- OSHIKOYA, K.A. – Adverse Drug Reactions in Children: Types, Incidence and Risk Factors. **Nig J Paediatrics.** 32(2006) 29-35.
- OSHIKOYA, K.A; NJOKANMA, O.F. – Adverse Drug Reaction in Children: A Review of Management. **Int J Pharmacol.** 3(2007) 11-18.
- PAOLO, E. R. [et al.] – Unlicensed and off label drug use in a Swiss paediatric university hospital. **Swiss Med Wkly.** 136(2006) 218-222.
- PAOLO, E.R. [et al.] – Unlicensed and off-label drug use in a Swiss pediatric university hospital. **Swiss Med Wkly.** 136(2006): 218-222.
- PEIRÉ, Garcia M.A. - Importancia de la Farmacología Clínica en Pediatría. **Anales de Pediatría.** 72:2 (2010) 99-102.
- PIÑEIRO-CARRERO, V.; PIÑERO, E. O. – Liver. **Pediatrics.** (2004) 113:1907.

- PRIYADHARSINI, R. [et al.] – A study of adverse drug reactions in pediatric patients. **J Pharmacol Pharmacother.** 2:4 (2011) 277-280.
- PRIYADHARSINI, R. [et al.] – A study of Adverse Drug Reactions in pediatric patients. **J Pharmacol Pharmacother.** 2(2011) 277-288.
- RAO, D. N. [et al.] – Association of na MDR1 Gene (C345T) Polymorphism with Acute Leukemia in India. **Asian Pacific J Cancer Prev.** 11 (2010) 1063-1066.
- REIDL, M.A; CASILLAS A.M – Adverse drug reactions: types and treatment options. **Am Fam Physician.** 68(2003) 1781-90
- ROOSEMARIJN, F.W. [et al.] – The role of population PK-PD modelling in pediatric clinic research. **Eur J Clin Pharmacol.** 67:(Suppl 1) (2011) S5:S16.
- ROZENFELD, S. – Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública.** 14(1998) 237-263.
- RYLANCE, G. – Drugs in children. **British Medical Journal.** Vol. 282 (1981).
- SANGHERA, N. [et al.] - Interventions of hospital Pharmacists in improving drug therapy in children: a systematic literature review. **Adis International.** 29:11 (1997) 1031-1047.
- SANTOS, D.B; COELHO, H.L – Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Ver. Bras. Saúde. Matern. Infant.** 4(2004) 341-349.
- SCHIRM, E. [et al.] – Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. **J Clin Pharmacol.** 50(2000) 473-478.
- SIMAR, M.R – Pediatric Drug Development: The International Conference on Harmonization Focus on Clinical Investigation in Children. **Drug information Journal.** 34 (2000): 800-819.
- SKINNER, A.V. – Neonatal Pharmacology. **Neonatal.** 12 (2010): 79-84.
- SMYTH, R.M.D. [et al.] – Adverse Drug Reactions in Children: A Systematic review. **PLoS ONE.** 2012.
- SONG, J.W.; CHUNG, K.C – Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. **Plast Reconstr Surg.** 126:6 (2010) 2234-2242.
- STEEVES, J.D. [et al.] – Are You “Tilting at Windmills” or Undertaking a Valid Clinical Trial? **YMJ.** 52 (5): 701-716. 2011.
- STEPHENSEN, T. – How Children’s response to drugs differs from adults. **British Journal of Clinical Pharmacology.** 59:6 (2005) 670-673.
- STEWART, D. [et al.] – Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study. **Br J Clin Pharmacol.** 59(2005) 677-683.
- STRUYS, M.R.F. [et al.] - Pharmacology –Chapter 1: Pharmacokinetic principles. [Em linha]. 2009. Disponível em: http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9780727917737/9780727917737_4_001.pdf
- SZCZESIUL, J. M. [et al.] – Use of Clinical Pharmacists in Academic Emergency Departments. **Am J Health Syst Pharm.** 66(2009):576-579.

- TAKAHASHI, H. [et al.] - Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. **Clin Pharmacol Ther.** 68(2000) 541-555.
- TAKATA, G.S. [et al.] - Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. **Pediatrics.** 121 (2008) 927-935.
- THE INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM - Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. **N Engl J Med.** 360:8 (2009) 753-764.
- CUNNINGHAM, K.J. – Analyses of clinical interventions and impact of Pediatric pharmacists on Medications error Prevention in a Teaching Hospital. **JPPT.** 17:4 (2012) 365-373.
- TOMLIN, S. e SAUNDERS, D. – Pharmaceutical Care: Improving practice for children in hospital. **Pediatric Nursing.** 13(2001):25-29.
- TURNER, S. [et al.] – Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ.** 316(1998) 343-345.
- UMSCHEID, C.A [et al.] – Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. **Postgrad Med.** 123 (2011): 194-204.
- VADDADY, P.K., LEE, R., MEIBOHM, B. – In *vitro* pharmacokinetic/ pharmacodynamic models in anti-infective drug development: focus on TB. **Future Med Chem.** 2(8) (2010) 1355-1369.
- VANS DEN BERG, H., VAN DEN ANKER, J., BEIJNEN, J. H., - Cytostatic drugs in infants: A review on pharmacokinetic data in infants. **Cancer Treat Rev.** 2011.
- VENTOLO, C.L –Off Label Drug information: Regulation, Distribution, Evaluation and Related Controversies.**P&T.** 34(8) (2009).
- WALKER, R.; EDWARDS, C. - Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3ª Ed. London: Elsevier Science. 2003.
- WALKER, R.; EDWARDS, C. - Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3ª Ed. London: Elsevier Science. 2003.
- YEUNG, V. – Paediatric Drug Handling: Clinical Trials in Children. [Em linha]. 2006. Disponível em: http://www.pharmpress.com/files/docs/paediatric_sample_chapter.pdf.
- YEWALE, V.N; DHARMAPALAN, D. – Promoting Appropriate Use of Drugs in Children. **International journal of Pediatrics.** 2012
- YOKOI, T. – Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. **The J of Toxic Sciences.** 34(2009) SP307-SP312.
- ZHANG, C. [et al.] – Clinical Pharmacists on Medical Care of Pediatrics Inpatients: A Single-Center Randomized Controlled Trial. **Clin Pharmac in Pediatr.** 7(2012):e30856.

Anexos

Anexo I

Lista de fármacos actualmente em uso clínico com teratogenicidade demonstrada em humanos nas doses clínicas habituais. Adaptado de Infarmed 2001.

- Agentes androgénicos
- Anticonvulsionantes em geral
- Anti-inflamatórios não esteróides
- Antimetabólitos e agentes alquilantes
- Antititotoideus (propiluracilo e metibazol)
- Bloqueadores dos receptores da angiotensina II
- Hipoglicemiantes orais
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- Lítio
- Misoprostol
- Opiáceos, benzodiazepinas
- Talidomida
- Tetraciclina
- Varfarina

Anexo II

Tabela II: Via de administração/dose vs. Idade

	Forma farmacêutica	Prematuros	Recém-nascidos (0-28d)	Lactentes e crianças pequenas (0-2a)	Crianças (pré-escolar) (2-5a)	Crianças (idade escolar) (6-11a)	Adolescentes (12-16/18a)
Via oral	Soluções/gotas	1	4	5	5	4	4
	Emulsões/suspensões	2	3	4	5	4	4
	Fórmulas efervescentes	2	4	5	5	4	4
	Pós/multiparticulas	NO	1	2	4	4	5
	Comprimidos	NO	NO	NO	3	5	5
	Cápsulas	NO	NO	NO	2	4	5
	Fórmulas orodispersíveis	NO	2	3	4	5	5
Nasal	Comprimidos mastigáveis	NO	NO	NO	3	5	5
	Soluções	3	4	4	4	4	4
Rectal	Formas Semi-sólidas	2	3	3	4	4	4
	Supositórios	4	5	5	4	3	2
	Enemas	5	4	4	3	3	2
Tópica/transdérmica	Cápsulas rectais	2	3	4	4	4	3
	Creme/gel/emulsões	2	2	2	4	4	5
	Líquidos	4	4	4	5	4	4
Parenteral	Pensos transdérmicos	NO	2	2	4	4	5
	Intravenosa	5	4	4	4	4	3
	Intramuscular	3	3	3	4	4	3
	Subcutânea	4	4	4	4	4	3
Pulmonar	Sistemas bombeamento	5	4	4	4	4	3
	Nebulização	2	3	4	5	4	3
	Inalação por sistema pressurizados	NO	NO	4	5	4	4
Ocular	Inalação de pó seco	NO	NO	3	4	5	5
	Gotas/colírios	3	4	4	4	5	5
	Formas semi-sólidas	2	3	4	4	4	4

Legenda:

NO – Não aplicável

1 – Aplicável com problemas

2 – Aplicável mas não preferencial

3 – Boa aplicabilidade 4 – Preferível

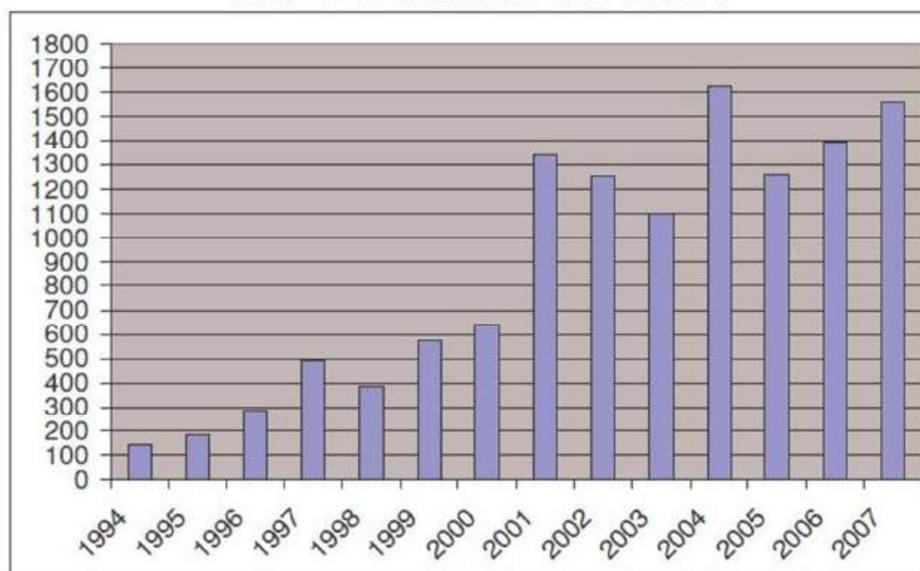
Anexo III**Notificações de RAM recebidas pelo SNF entre 1994 e Junho de 2007**

Figura III: Notificações espontâneas ao Serviço Nacional de Farmacovigilância de 1992 a 2007 (Carmona, 2010)

Anexo IV

Tabela IV: Percentagem de mercado de MNSRM de acordo com classe terapêutica (Casanova, 2011)

Classe Terapêutica	Portugal	Europa
Analgésicos e antipiréticos	19,4	16,5
Antitússicos e Expectorantes	31,5	20,0
Digestivos e outros fármacos GI	16,2	14,3
Dermatologia	14,3	8,7
Vitaminas, minerais e Suplementos Nutricionais	3,1	14,0
Outros MNSRM	15,5	26,5