

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Metodologia sistemática de monitorização  
e validação da prescrição terapêutica  
no doente pediátrico**

**Jessica Filipa Marques Fernandes**

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Paulo G Lopes da Cruz,  
Professor Auxiliar Convidado e coorientada pela Doutora Filipa Cosme Silva,  
Assistente Convidada

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Metodologia sistemática de monitorização  
e validação da prescrição terapêutica  
no doente pediátrico**

**Jessica Filipa Marques Fernandes**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Paulo G Lopes da Cruz,  
Professor Auxiliar Convidado e Coorientada pela Doutora Filipa Cosme Silva,  
Assistente Convidada

**2022**



# Resumo

A falta de informação sobre utilização de medicamentos em pediatria continua a ser uma realidade, ainda que tenha havido um grande esforço nas últimas duas décadas para diminuir essa escassez de conhecimento. A população pediátrica é por si só heterogénea, sendo por isso subdivida em grupos etários que diferem em termos de tamanho, composição corporal, fisiologia e bioquímica o que tem impacto quando analisamos a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos em pediatria, como será feito nesta monografia.

Os doentes pediátricos são mais suscetíveis a erros de medicação, o que reforça a importância da validação da prescrição pelo farmacêutico nesta população. Neste trabalho pretende-se analisar os erros de medicação que ocorrem de forma mais frequente na população pediátrica, assim como formas de os minimizar.

O objetivo deste trabalho é criar uma mnemónica associada a uma *check list* que contenha os parâmetros essenciais que não podem ser esquecidos pelos Farmacêuticos aquando da validação da prescrição terapêutica de doentes pediátricos. A finalidade é essencialmente tornar esta tarefa mais fácil e menos propícia a erros.

A utilização do acrónimo REMINDER permite que o farmacêutico hospitalar não se esqueça dos 8 passos essenciais a ter em conta quando faz a revisão da prescrição num doente pediátrico: Registo de Doentes; Estudo Antropométrico; Medicação Prescrita; Interações Medicamentosas; Nutrição e Fluidoterapia; Diagnósticos; Exames e análises clínicas; Reconciliação Terapêutica.

Após a implementação desta metodologia em Hospitais e unidades de cuidados de saúde, é essencial que se monitorize a eficácia que o método tem quantificando a qualidade da intervenção do farmacêutico através de *Key Performance Indicators* (KPIs).

**Palavras-chave:** Validação da Prescrição Pediátrica; Farmacocinética; Farmacodinâmica; REMINDER; Modelo sistemático.

# Abstract

Lack of information on drug absorption and availability in pediatrics is still a reality, even though there has been a great effort in the last two decades to decrease the scarcity of information. The pediatric population is itself heterogeneous and is therefore subdivided into age groups that differ in terms of size, body composition, physiology, and biochemistry which has an impact when we analyze the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in pediatrics, as we will do in this work.

Paediatrics are more prone to medication errors, which reinforces the importance of prescription validation by the pharmacist in this population. In this paper we will analyze the medication errors that occur most frequently in the pediatric population, as well as ways to minimize them.

The goal of this work is to create a mnemonic associated to a check list containing the essential parameters that cannot be forgotten by Hospital Pharmacists when validating the therapeutic prescription of pediatric patients. The purpose is to make this task easier and less error prone.

The use of the REMINDER mnemonic allows the hospital pharmacist not to forget the 8 essential steps when reviewing a pediatric patient's prescription: Patient Registration; Anthropometric Study; prescribed medication; drug interactions; nutrition and fluid therapy; Diagnostics; Exams and clinical analyses; therapeutic reconciliation.

After the implementation of this methodology in hospitals and health care units, it is essential to monitor the effectiveness of the method by quantifying the quality of the pharmacist's intervention through KPIs.

# Agradecimentos

No final de quase cinco anos cheios de bons momentos, mas também de momentos exigentes, chega ao fim uma das caminhadas mais felizes que já fiz e da qual mais me orgulho.

Aos meus pais tenho que agradecer por serem o meu pilar e exemplo em todas as fases e momentos da minha vida, às minhas avós que festejam as minhas vitórias como se fossem delas e aos meus tios e padrinhos que me veem crescer de perto. Se no final de cada fase não puder festejar com vocês, nada vale a pena.

Ao Carlos, que ao longo dos cinco anos foi a minha força e alegria. Tornaste-te um bocadinho parte desta casa e daqui levamos momentos muito felizes para a vida. Obrigada pelo carinho, apoio e entusiasmo em tudo o que me envolvi.

À Carolina que não é desde sempre mas será para sempre. Talvez até tivéssemos feito o curso sozinhas, mas não levaríamos tantas memórias felizes como levamos agora que os nossos caminhos se cruzaram, és um orgulho e uma força da natureza. À Ana, que entrou e saiu comigo, uma amizade de todas as vidas e um orgulho que não cabe no peito. Conseguimos amigas, venham os próximos desafios.

À LisbonPH, o melhor complemento prático para o ensaio teórico do MICEF. Não sei quantificar as mudanças que esta casa e as suas pessoas tiveram em mim. Direi para sempre com orgulho que fui Júnior Empresária da LisbonPH e que isso me mudou para sempre.

À MNAP, por me ensinar o que é viver a faculdade e o espírito académico. Me ter integrado e me ter permitido integrar outros da melhor forma que soube. É muito mais do que a pintam, é companheirismo, respeito e amizade.

Um especial agradecimento aos meus orientadores, Professor Doutor João Paulo Lopes da Cruz e Doutora Filipa Cosme Silva, pela disponibilidade que tiveram e por me terem desafiado a melhorar cada vez mais.

# Abreviaturas

ASC	Área de Superfície Corporal
CLr	Clearance Renal
CLGFR	Taxa de Filtração Glomerular Renal Específica da Idade
CLr, Cr	Clearance de Creatinina
DGS	Direção-Geral de Saúde
EU	União Europeia
FDA	Food and Drug Administration
Ht	Altura
KPIs	Key Performance Indicators
SCr	Concentração Sérica de Creatinina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UGTs	5'-Difosfo-Glucuronosiltransferases
Vd	Volume de Distribuição Aparente

## Índice:

1	População Pediátrica.....	5
1.1	Administração de Medicamentos em População Pediátrica.....	5
1.1.1	Diferenças na Farmacocinética Pediátrica.....	6
1.1.1.1	Absorção .....	6
1.1.1.2	Distribuição .....	8
1.1.1.3	Metabolização .....	10
1.1.1.4	Excreção.....	12
1.1.2	Farmacodinâmica Pediátrica.....	14
1.2	Abordagem aos regimes de dosagem.....	16
1.3	Segurança do Medicamento.....	17
1.3.1	Segurança do Medicamento na População Pediátrica.....	17
1.3.2	Erros terapêuticos na População Pediátrica.....	19
1.3.2.1	Tipos de Erros .....	20
1.3.2.2	Minimização dos Erros em Pediatria.....	21
2	Objetivo e Método .....	23
3	Monitorização e Validação da terapêutica medicamentosa por farmacêuticos.....	24
3.1	Em adultos .....	24
3.2	Sistema de monitorização e validação da prescrição terapêutica em pediatria - REMINDER.....	25
3.2.1	Registos de Utente.....	26
3.2.2	Estudo Antropométrico .....	26
3.2.3	Medicação Prescrita .....	26
3.2.4	Interações Medicamentosas .....	29
3.2.5	Nutrição e Fluidoterapia .....	30
3.2.6	Diagnósticos.....	31
3.2.7	Exames e Análises Clínicas .....	31
3.2.8	Reconciliação Terapêutica.....	32
3.3	Como quantificar o impacto do papel do farmacêutico e a eficácia do modelo? .....	33
4	Conclusões .....	34
	Referências Bibliográficas .....	35

## **Índice de Figuras:**

Figura 1 - Perfis de desenvolvimento dos principais citocromos hepáticos CYP450s (A) e CYP3A7 (B). A evolução pós-natal foi explorada num banco de fígado constituído por amostras de fetos, recém-nascidos, bebés e adultos. (Adaptado de (1)).....	11
Figura 2 - Alterações de desenvolvimento da taxa de filtração glomerular renal (TFG) medidas pela clearance de manitol. (Adaptado de (1)).....	13
Figura 3 - Check list e mnemónica “REMINDER” que representa os parâmetros imprescindíveis de serem analisados pelo Farmacêutico Hospitalar na validação da prescrição terapêutica em Pediatria. ....	25
Figura 4 - Diretriz de determinação da dose baseada na integração dos processos farmacocinéticos na ausência de dados farmacocinéticos em crianças. (Adaptado de (63)) .....	28

## **Índice de Tabelas:**

Tabela 1 - Diferenças entre adultos e Indivíduos em idade pediátrica (Adaptado de (1)) .....	8
Tabela 2 - Equações para cálculo da área de superfície corporal. ....	15
Tabela 3 - Exemplos de erros comuns cometidos na terapêutica pediátrica. ....	21
Tabela 4 - O significado do acrónimo FASTHUG-MAIDENS traduzido para português. (Adaptado de (59)).....	24

# 1 População Pediátrica

## 1.1 Administração de Medicamentos em População Pediátrica

A informação sobre absorção e disponibilidade de medicamentos em pediatria aumentou consideravelmente ao longo das últimas duas décadas (1), assim como também aumentou o reconhecimento de que as mudanças no desenvolvimento humano afetam a resposta aos medicamentos (2). Contudo, o impacto de alguns efeitos (como a idade) na farmacocinética, farmacodinâmica e nos ajustes de dose continua a ser mal compreendido e existem poucos dados disponíveis sobre o comportamento farmacodinâmico dos fármacos nesta população (1). Os vários fatores que têm impacto na farmacocinética e farmacodinâmica evoluem para valores de adultos em diferentes alturas, exigindo assim uma modificação contínua dos regimes de dose de fármacos em recém-nascidos, lactentes e crianças (1). Importa refletir um pouco sobre as alterações relacionadas com a idade na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos em bebês e crianças, assim como os regimes de dosagem relacionados com a idade para esta população.

A classificação que vamos considerar ao longo da monografia será:

- Recém-nascidos prematuros;
- Recém-nascidos a termo (0 aos 27 dias);
- Bebês (28 dias aos 23 meses);
- Crianças (2 aos 11 anos);
- Adolescentes (12 aos 16-18 anos) (3).

Estes grupos diferem em termos de peso, composição corporal, fisiologia e bioquímica. O crescimento e desenvolvimento ocorrem rapidamente durante os primeiros 2 anos de vida e o peso corporal duplica normalmente pelos 6 meses de idade e triplica até ao primeiro ano de vida. A área de superfície corporal (ASC) duplica durante o primeiro ano (1). As proporções de água corporal, gordura e de proteínas continuam a mudar durante os diversos grupos etários. Os principais sistemas de órgãos amadurecem em tamanho e função durante a fase de bebês e crianças (até aos 11 anos).

Além disso, a fisiopatologia de algumas doenças e mesmo as funções dos recetores farmacológicos mudam entre a idade pediátrica e adulta. Por exemplo, a maioria dos casos de

hipertensão em crianças são secundários a doenças renais, enquanto a maioria dos casos de hipertensão em adultos são primários ou essenciais. Isto tem efeitos profundos na conceção de ensaios de medicamentos anti-hipertensivos com crianças (4). As preocupações éticas impediram os primeiros estudos clínicos na população pediátrica, o que levou os estudos clínicos farmacocinéticos e farmacodinâmicos na população pediátrica a começarem apenas nos anos 70. Estudos tradicionais demonstraram que os parâmetros farmacocinéticos, incluindo semivida, volume de distribuição aparente (Vd), e a clearance total variam entre diferentes grupos etários, mesmo quando normalizados pelo peso corporal (5). Compreendendo estes efeitos etários podemos aproximar-nos de uma forma mecânica para definir as doses iniciais para a população pediátrica.

### **1.1.1 Diferenças na Farmacocinética Pediátrica**

#### **1.1.1.1 Absorção**

Ao contrário da administração intravenosa, os fármacos administrados de forma extravascular têm de ser submetidos a absorção para chegarem à circulação sistémica. O processo é caracterizado por dois parâmetros importantes, a taxa e a extensão da absorção dos fármacos. O primeiro afeta o início da ação do fármaco, e o segundo a dose terapêutica.

No trato gastrointestinal, verificou-se que várias alterações anatómicas e fisiológicas relacionadas com a idade influenciam a absorção do fármaco. O pH gástrico é neutro à nascença, mas decresce para valores de 1-3 dentro de 24 a 48 horas após o nascimento. O pH regressa então gradualmente ao neutro ao 8º dia e subseqüentemente diminui muito lentamente, atingindo valores adultos apenas após 2 anos de idade (6,7). Este pH mais elevado em recém-nascidos e bebés pode ter um efeito protetor nos fármacos ácido-lábeis e pode, pelo menos parcialmente, ser responsável por uma maior biodisponibilidade dos antibióticos beta-lactâmicos (8). A biodisponibilidade dos ácidos fracos administrados oralmente, tais como fenitoína e o fenobarbital, pode ser reduzida em bebés e crianças pequenas (9).

O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são determinantes importantes para a taxa de absorção de fármacos no intestino delgado, o principal local de absorção de fármacos. O tempo de esvaziamento gástrico durante o período de recém-nascido é prolongado em relação ao do adulto (10). Outros fatores como a redução da área superficial de absorção intestinal e o menor tempo de trânsito intestinal também podem ser responsáveis pelo atraso na absorção observada nos recém-nascidos.

As alterações dependentes da idade nas funções biliares e atividades das enzimas pancreáticas podem comprometer a capacidade do organismo de solubilizar e subsequentemente absorver alguns fármacos lipofílicos. Por exemplo, acredita-se que isto reduz a absorção de ésteres dos pró-fármacos como a eritromicina que requer solubilização ou hidrólise(11). Alterações de desenvolvimento na atividade das enzimas intestinais que têm funções metabolizadoras de fármacos e de transportadores, podem potencialmente alterar a biodisponibilidade dos fármacos. Neste momento, estas alterações de desenvolvimento não foram completamente caracterizadas, uma vez que poucos estudos clínicos abordaram esta questão (12).

Uma análise da expressão de glicoproteína P no tecido intestinal humano demonstrou ainda níveis relativamente baixos nos recém-nascidos. A sua expressão aumentou com a idade para atingir níveis máximos entre os 15 e os 38 anos de idade. O estudo também encontrou níveis diminuídos (metade dos níveis máximos em adultos) em indivíduos mais velhos entre os 67 e os 85 anos(13). Apesar disso, a importância clínica das alterações de desenvolvimento da glicoproteína P não foi estudada.

As alterações de desenvolvimento também podem alterar a absorção de fármacos por outras vias extravasculares. A absorção percutânea de fármacos através da pele pode ser elevada em recém-nascidos e lactentes devido a vários fatores, incluindo: melhor hidratação da epiderme, maior perfusão da camada subcutânea, e a maior proporção de ASC total em relação à massa corporal, em comparação com os adultos. Assim, os esteroides aplicados topicamente em recém-nascidos e bebês podem resultar numa absorção sistêmica imprevisível e com efeitos tóxicos em alguns casos(14). A absorção de fármacos administrados por via intramuscular pode ser atrasada em recém-nascidos como resultado da redução do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos, embora na prática clínica a absorção por esta via tenha sido considerada imprevisível(15).

A tabela 1 resume as diferenças entre adultos e indivíduos em idade pediátrica que acabamos de enumerar.

	Fatores Fisiológicos	Diferença comparando com adultos	Implicações Farmacocinéticas	Exemplos de Fármacos
<b>Absorção Oral</b>	PH Gástrico	↑	↓ Biodisponibilidade (ácidos fracos)	Fenobarbital
			↑ Biodisponibilidade (ácidos fracos)	Penicilina G
	Tempo de esvaziamento gástrico	↑	Absorção tardia	Digoxina
	CYP3A4	↓	↑ Biodisponibilidade	Midazolam
	GST	↑	↓ Biodisponibilidade	
	Transportadores de fármacos no intestino	↓	↓ Biodisponibilidade	Gabapentina
<b>Absorção Percutânea</b>	Hidratação da Epiderme	↑	↑ Biodisponibilidade	Esteroides
<b>Distribuição</b>	Percentagem de Água Vs Gordura Corporal	↑	↑ Volume de Distribuição (Fármacos Hidrofilicos)	Gentamicina
			↓ Volume de Distribuição (Fármacos Lipofílicos)	Diazepam, Lorazepam
	Ligações Proteicas	↓	↑ Percentagem de Fármacos livres	Sulfonamidas
<b>Metabolismo Hepático</b>	Fase I	↓	↓ Clearance Hepática	Cafeína, Midazolam
	Fase II	↓	↓ Clearance Hepática	Morfina
<b>Excreção Renal</b>	Taxa de Filtração Glomerular	↓	↓ Clearance Renal	Aminoglicosídeos
	Absorção e Secreção renal tubular	↓	↓ Clearance Renal	Digoxina

↑ Aumento dos Valores ↓ Diminuição dos Valores GST Glutathione S-transferases

↑ Aumento dos Valores; ↓ Diminuição dos Valores; GST - Glutathione S-transferases

**Tabela 1 - Diferenças entre adultos e Indivíduos em idade pediátrica (Adaptado de (1))**

### 1.1.1.2 Distribuição

Independentemente da via de administração, assim que o fármaco entra na corrente sanguínea, distribui-se por todo o sistema vascular e para outras áreas do corpo. As características de distribuição de um fármaco resumem-se ao Vd aparente, que é a razão entre a quantidade de fármaco no corpo e a concentração de plasma correspondente. Clinicamente, o Vd de um fármaco é importante porque controla o valor da dose de carga, e juntamente com a clearance do fármaco, determina a semi-vida do mesmo(16). Um Vd grande (ou seja, quando a concentração de plasma é relativamente pequena para uma determinada quantidade de fármaco no corpo) indica a distribuição extensiva de fármacos aos tecidos. Um Vd pequeno (ou seja, a

concentração de plasma é relativamente elevada para uma dada quantidade do fármaco no corpo) sugere uma distribuição menos extensa do fármaco nos tecidos, e pode indicar que o fármaco está altamente ligado às proteínas plasmáticas, um processo que impede a distribuição do fármaco a partir do plasma. O Vd é determinado pela ligação aos tecidos, ligação às proteínas plasmáticas e pelas propriedades físico-químicas do fármaco (como a solubilidade em água e em lipídios), o que vai impactar os compartimentos do corpo a que o fármaco consegue aceder(1).

A percentagem de água corporal diminui de aproximadamente 75% desde recém-nascidos até 55% em adolescentes de 12 anos. Isto pode resultar por exemplo em grandes volumes de distribuição dos antibióticos glicosídicos nas crianças relativamente ao que acontece nos adultos. Já o teor de gordura aumenta entre os 5 e os 10 anos de idade, seguido de uma diminuição nos rapazes até aos 17 anos e um aumento rápido em raparigas na puberdade a partir dos 13 anos (2). A gordura corporal aumenta de 1% a 2% num recém-nascido pré-termo e de 10% a 15% num recém-nascido de termo, para 20 a 25% num bebé com 1 ano de idade(1). Dando um exemplo de um medicamento que pode ter volumes de distribuição diferentes entre a população pediátrica, temos o Diazepam, devido às percentagens de gordura corporal diferentes.

A ligação entre proteínas plasmáticas e fármacos tende a ser reduzida em recém-nascidos e bebés (17). Isto deve-se não só a uma reduzida quantidade total de proteínas plasmáticas, mas também a uma diminuída afinidade de ligação e a altas concentrações de substratos endógenos concorrentes. Em teoria, a redução da ligação proteica pode resultar numa maior distribuição de fármacos do plasma para o resto do corpo, o que pode estar associado a um aumento do Vd (1). As alterações na ligação de proteínas também podem complicar a interpretação das concentrações medidas de fármacos no plasma em recém-nascidos e bebés. Embora a determinação da concentração do fármaco livre seja o componente crítico farmacologicamente ativo, tipicamente mede-se a concentração plasmática total de um fármaco. Como resultado, a interpretação da concentração plasmática total pode ser difícil para fármacos como a fenitoína, que são altamente ligadas e têm uma margem terapêutica estreita (18). Finalmente, importa referir que fármacos ácidos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como as sulfonamidas podem competir por sítios de ligação da bilirrubina na albumina e deslocar a bilirrubina quando o nível de albumina plasmática é baixo. Isto leva ao

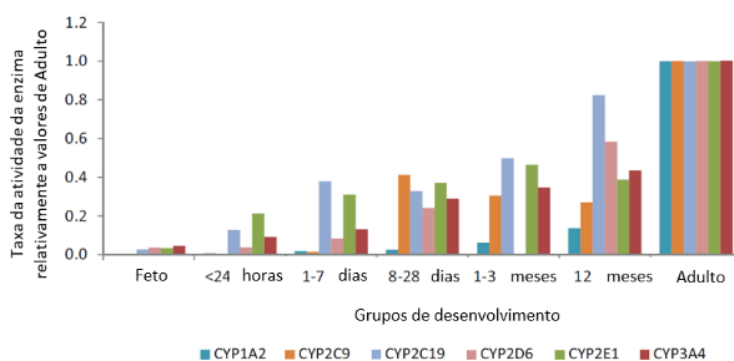
aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina não conjugada e ao aumento do risco de icterícia no feto ou recém-nascido (19).

### **1.1.1.3 Metabolização**

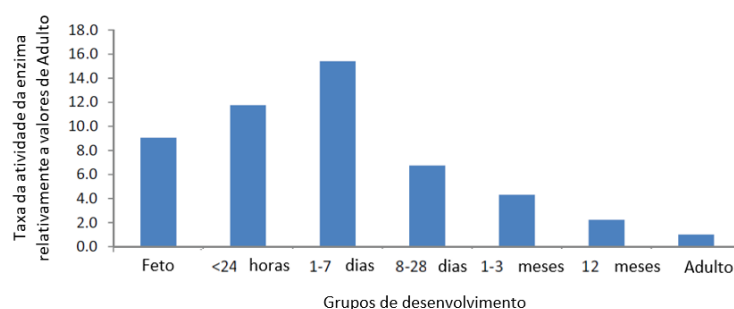
A Biotransformação é importante na destoxificação de fármacos. Reações de oxidação-redução (fase I) podem inativar, ativar ou converter o fármaco numa forma em que possa sofrer reações de conjugação (fase II)(2). O metabolismo da Fase I envolve pequenas alterações estruturais da molécula do fármaco. O objetivo principal é diminuir a lipofilia e aumentar a excreção renal da molécula. A Fase I do metabolismo também resulta frequentemente no aparecimento de um grupo funcional. O metabolismo de fase II envolve a conjugação de um grupo funcional na molécula com substratos hidrofílicos endógenos (1). Embora o rim, intestino, pulmão e pele também sejam capazes de biotransformação, o fígado é quantitativamente o órgão mais importante para o metabolismo do fármaco (20).

Estudos realizados na última década sobre o desenvolvimento dependente da idade das enzimas que metabolizam os fármacos descobriram que cada sistema enzimático diferente tem o seu próprio padrão único de desenvolvimento(1).

A maior parte das reações medicamentosas de Fase I são mediadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) (21). Para além dos CYPs, as enzimas monooxigenase (FMO) contendo flavina são também importantes para o metabolismo oxidativo de uma grande variedade de fármacos(22,23). Em comparação com a família CYP, sabe-se menos sobre o papel desempenhado por esta família de enzimas, mas parece ser menos crucial para a eficácia e/ou toxicidade dos fármacos do que a família CYP (22).



A.



B.

**Figura 1 - Perfis de desenvolvimento dos principais citocromos hepáticos CYP450s (A) e CYP3A7 (B). A evolução pós-natal foi explorada num banco de fígado constituído por amostras de fetos, recém-nascidos, bebés e adultos. (Adaptado de (1)).**

A Figura 1 lista a ontogénese para as enzimas primárias CYP.(1). A expressão de CYP2E1 e CYP2D6 começam a desenvolver-se no momento do nascimento. A expressão de CYP3A4, 2C9, e 2C19 ocorre durante as primeiras semanas de vida. A expressão do CYP1A2, a última enzima a desenvolver-se, está presente a partir do 1º ao 3º mês de vida. A atividade destas enzimas aumenta com o tempo, mas não de uma forma linear com a idade. Por volta do 1º ao 2º ano de idade, todas as isoenzimas têm atividades semelhante às dos adultos (24).

Clinicamente, a eliminação de um fármaco é quantificada utilizando a clearance que é a medida de capacidade do organismo para remover o fármaco do plasma. As alterações de desenvolvimento observadas nos sistemas enzimáticos foram suportadas pelas alterações relacionadas com a idade na clearance em vários fármacos, bem como pelas alterações no metabolismo dos substratos das sondas para os seus metabolitos *in vivo*.

O desenvolvimento das enzimas uridinas 5'-difosfo-glucuronosiltransferases (UGTs) são do maior interesse uma vez que esta família de enzimas é responsável pelo metabolismo de quase 15% dos fármacos eliminados pelo metabolismo (25). Vários fármacos habitualmente utilizados na população pediátrica são substratos para as UGTs. A expressão do UGT1A1, a principal enzima responsável pela glicuronidação da bilirrubina, é desencadeada à nascença e

a atividade atinge os níveis adultos 3 a 6 meses após o nascimento. O UGT2B7 está presente no feto, e aumenta à nascença, os níveis de adulto são atingidos aos 2 a 6 meses de idade. O UGT1A6 é indetetável no feto, a sua expressão aumenta ligeiramente nos recém-nascidos, mas não atinge os níveis de adulto até aos 10 anos de idade.

Em conclusão, tanto os processos metabólicos das Fases I e II são imaturos à nascença. Estas deficiências podem resultar no aumento do risco de toxicidade dos fármacos em bebés e crianças. A ontogenia das enzimas que metabolizam fármacos terá claramente de se traduzir num ajustamento da dosagem relacionado com a idade para alguns agentes terapêuticos em doentes pediátricos. Alguns medicamentos que sofrem um metabolismo extensivo são o diazepam, fenitoína e cloranfenicol, que são frequentemente observados como tendo semividas prolongados em recém-nascidos e bebés. Como resultado, pode ser necessária uma dose de manutenção diária reduzida ou um maior intervalo de dosagem para evitar a acumulação de fármaco no organismo.

Além do tamanho e ontogenia da enzima e dos transportadores, outros fatores como o polimorfismo genético, a exposição pré ou pós-natal a modificadores da atividade das enzimas e sistemas transportadores podem também ter um impacto independente na atividade fenotípica metabólica observada (26).

#### **1.1.1.4 Excreção**

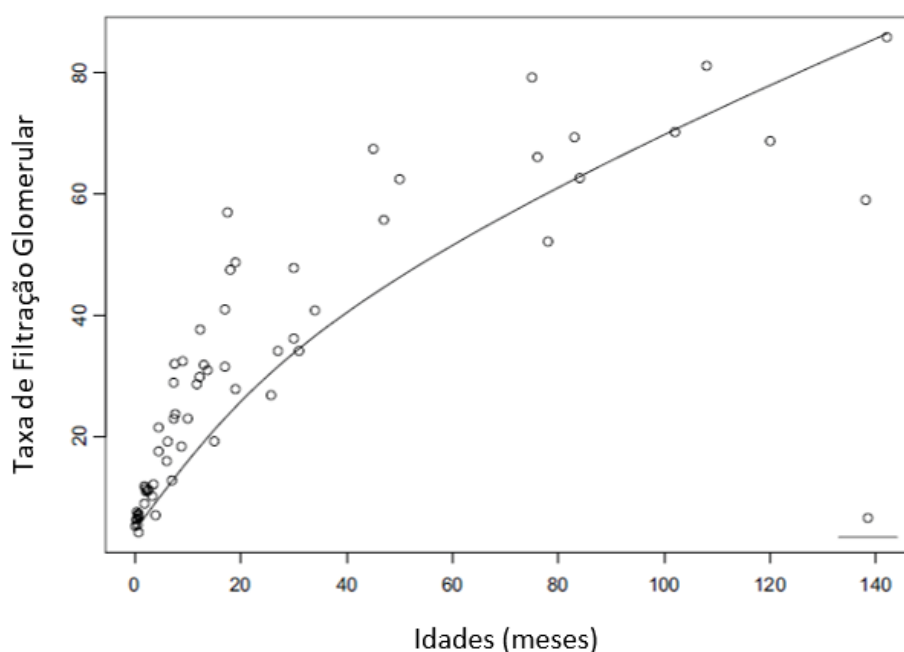
A função renal aumenta ao longo do primeiro ano de vida, mas está praticamente ao nível do adulto na idade de 1 ano e permanece constante na faixa etária pediátrica e adolescente, como mostra a Figura 2. Assim, não há nenhuma alteração geral relacionada com a idade na função renal durante este período etário. No entanto, existe uma variabilidade substancial na função renal dentro da população geral, no qual esta faixa etária se inclui. Tendo em conta que os rins são muito sensíveis aos efeitos tóxicos de uma série de medicamentos, podemos ter uma diminuição da função renal e da eliminação de alguns compostos ou metabolitos potencialmente tóxicos que seriam excretados na urina. Foram desenvolvidos vários métodos que estimam com fiabilidade e precisão a taxa de filtração glomerular, reduzindo as hipóteses de toxicidade num doente individual. (1)

A excreção de fármacos pelos rins está dependente de 3 processos: filtração glomerular, excreção tubular, e reabsorção tubular. Em resumo, na primeira etapa da excreção, o fármaco

encontra-se livre no plasma (o componente ligado à proteína é demasiado grande) é filtrado através da membrana glomerular para o túbulo renal. Os sistemas de transporte do túbulo na membrana tubular renal podem aumentar a excreção do fármaco promovendo a passagem de fármacos do plasma para o túbulo. Na parte distal do túbulo renal, os fármacos lipofílicos podem ser reabsorvidos por difusão passiva do túbulo de volta para o sangue. A Clearance renal (CLr) dos fármacos é a soma de 3 processos (Equação 1). Cada um dos 3 processos apresenta uma taxa e um padrão de desenvolvimento independentes.

$$\text{CLr} = \text{filtração CL glomerular} + \text{secreção CL tubular} - \text{reabsorção tubular}$$

(Equação 1)



**Figura 2 - Alterações de desenvolvimento da taxa de filtração glomerular renal (TFG) medidas pela clearance de manitol. (Adaptado de (1))**

A taxa de filtração glomerular (TFG) é frequentemente utilizada para avaliar a função renal, e a Figura 2 mostra como esta se altera ao longo do tempo na população pediátrica. (27,28) No recém-nascido a termo, a TFG é de cerca de 10 a 20 mL/min/m<sup>2</sup> à nascença. Isto aumenta rapidamente para 20 a 30 mL/min/m<sup>2</sup> durante as primeiras semanas de vida e atinge tipicamente valores adultos (70 mL/min/m<sup>2</sup>) entre 3 a 5 anos. Além disso, o aumento da taxa de filtração glomerular é altamente dependente sobre a idade cronológica desde o nascimento. Hayton et al (29) descreveram a maturação da TFG com a idade cronológica desde o nascimento

usando uma função não-linear. Uma equação mais prática (Equação 2) para estimar a taxa de filtração glomerular renal específica da idade (CLGFR) foi proposta por Schwartz e colegas de trabalho(30).

$$CLGFR = CLr, Cr = K \cdot Ht / SCr$$

(Equação 2)

Onde, CLr, Cr é clearance de creatinina (mL/ min/1,73 m<sup>2</sup>); Ht é altura (cm) e SCr é concentração sérica de creatinina (mg/dL); K é uma constante de proporcionalidade, que é diferente para crianças em diferentes faixas etárias (Schwartz et al., 1987)(Schwartz et al., 1987). Inicialmente a equação associava valores diferentes de K consoante a faixa etária, mas posteriormente o autor apercebeu-se que um coeficiente único (K = 0,413) era o que melhor calcula a TFG em todas as crianças.

Para fármacos principalmente excretados por filtração glomerular (por exemplo aminoglicosídeos), os ajustes iniciais da dose podem ser feitos ou aumentando o intervalo de dosagem ou diminuindo a dose.

Em contraste com a filtração glomerular, a capacidade de secreção tubular e a capacidade de reabsorção parecem amadurecer a taxas muito mais lentas. A secreção tubular é reduzida ao nascimento aproximadamente em 20% a 30% da capacidade adulta, mas amadurece aos 15 meses de idade (31).

A reabsorção tubular é a última função renal a amadurecer e não atinge os níveis de adulto até aos 2 anos de idade. Este atraso no desenvolvimento das funções tubulares pode ter um efeito variável na depuração de alguns medicamentos para os quais a secreção ou reabsorção tubular é importante em adultos. (32) Neste momento, há pouca informação na literatura sobre a ontogenia dos sistemas de transporte de fármacos renais e o seu impacto na eliminação renal em bebés e crianças. Geralmente, no caso dos fármacos eliminados principalmente pelos rins, os processos imaturos de depuração renal resultam na eliminação ineficaz dos fármacos e consequentemente no prolongamento das suas semi-vidas(33).

### **1.1.2 Farmacodinâmica Pediátrica**

Frequentemente, as aparentes diferenças de desenvolvimento na eficácia do fármaco ou a incidência de efeitos adversos têm sido ligadas às diferenças farmacocinéticas.(34,35) A

existência de verdadeiras diferenças dependentes da idade na sensibilidade do recetor parece ser apoiada por dados sobre alguns fármacos. Por exemplo, (36) relataram que as concentrações plasmáticas médias de S-Varfarina livre na pré-puberdade (idade 10-11 anos), puberdade (idade 12-17 anos), e em doentes adultos eram comparáveis entre si, mas os doentes em pré-puberdade mostraram significativamente valores mais normalizados a nível internacional do que os doentes adultos. Os dados sugeriram que os doentes em pré-puberdade são mais sensíveis aos efeitos da varfarina do que os doentes adultos.

Marshall e Kearns (37) relataram a farmacodinâmica de desenvolvimento *in vitro* para a ciclosporina. O estudo forneceu informação relevante sobre alterações de desenvolvimento nas características de ligação dos recetores *in vitro*, mas isto pode não refletir a resposta *in vivo*, devido à complexidade do sistema imunitário *in vivo*. Os marcadores de substituição *in vivo* fiáveis para ciclosporina devem ser desenvolvidos e combinados com farmacocinética individual, a fim de compreender plenamente a resposta aos medicamentos na pediatria e de identificar concentrações plasmáticas terapêuticas ótimas neste grupo. (1)

Estão disponíveis várias equações para o cálculo da superfície corporal (tabela 2). Todas elas têm a mesma forma geral, mas utilizam coeficientes e expoentes diferentes. Embora a mais antiga destas equações (Dubois-Dubois) seja amplamente utilizada em pediatria, produz resultados tendenciosos, especialmente em crianças de idades mais baixas, provavelmente porque pouca população desta faixa etária foi utilizada no estudo a partir da qual esta equação foi derivada. As equações de Haycock e Gehan-George produzem resultados muito semelhantes, no entanto a equação de Gehan-George baseia-se em medições diretas em mais de 400 indivíduos, incluindo crianças e adultos enquanto a equação de Haycock é baseada em medições diretas em 81 sujeitos pediátricos. (2)

Dubois-Dubois	$ASC = 0.007184 \times \text{altura [ht]}^{0.725} \times \text{peso [Wt]}^{0.42}$
Boyd	$ASC = 0.017827 \times \text{ht}^{0.500} \times \text{wt}^{0.4838}$
Gehan-George	$ASC = 0.02350 \times \text{ht}^{0.42246} \times \text{Wt}^{0.51456}$
Haycock	$ASC = 0.024265 \times \text{ht}^{0.3964} \times \text{Wt}^{0.5378}$

ASC = m<sup>2</sup>

Altura = cm

Peso =Kg

**Tabela 2 - Equações para cálculo da área de superfície corporal.**

## 1.2 Abordagem aos regimes de dosagem

Fórmulas de dosagem simples (normalizadas pelo peso corporal ou ASC) e escalas alométricas podem ser clinicamente aplicáveis em crianças com mais de 2 anos de idade(38). Em recém-nascidos e bebês, onde estão em curso alterações de desenvolvimento relacionadas com a idade na disponibilidade dos fármacos, são necessários regimes de dosagem específicos da idade com base nas alterações observadas na biodisponibilidade, Vd, e na eliminação geral. Estes exemplos têm sido demonstrados num manual de dosagem pediátrica amplamente utilizado.

Na prática clínica, quando os dados farmacocinéticos em crianças não estão disponíveis, as equações farmacocinéticas padrão podem ser utilizadas para estimar doses com base na clearance de medicamentos e de exposição ao alvo.

Na ausência de diretrizes de dosagem estabelecidas ou de dados farmacocinéticos completos em crianças, são propostos métodos para aproximar a dose inicial de um bebê, como por exemplo abordagens "*bottom-up*". Até à data, existem várias abordagens "de baixo para cima" para a seleção da dose pediátrica (39). Propuseram-se diretrizes de dosagem com base na via de administração, nas características farmacocinéticas do medicamento, e na idade da criança. Em geral, a dose de carga de um fármaco é baseada na Vd, enquanto a dose de manutenção é determinada pela clearance. Relativamente ao Vd (39), salientaram que as alterações potenciais dependem do fármaco e que os medicamentos com um Vd grande em adultos são melhor normalizados com o peso corporal em crianças com menos de 2 anos e pelo contrário, fármacos com um pequeno Vd em adultos são melhor normalizadas com a ASC. Relativamente à clearance (39), salientaram que depois de o processo de maturação estar completo é principalmente determinada pelo crescimento e o fornecimento de sangue aos rins e fígado. Recomendam a utilização de uma diretriz geral baseada no peso corporal como base de dosagem entre os 2 e 6 meses e na ASC após os 6 meses de idade, exceto para fármacos que são principalmente metabolizadas por CYP2D6 e UGTs. Para fármacos que são significativamente excretados pelo rim, medidas de função renal como a clearance de creatinina devem ser usadas para justificação de dose em crianças < 2 anos de idade. Quando os rins estiverem completamente maduros, recomenda-se a ASC como base para as doses de fármacos (39).

## **1.3 Segurança do Medicamento**

Em 2015 uma norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) veio promover o desenvolvimento de práticas seguras no processo de gestão da medicação que devem ser cumpridas em qualquer instituição prestadora de cuidados de saúde.

Esta norma vem padronizar os dados relevantes a recolher do doente (idade, peso, alergias, exames médicos, medicação), a intercomunicação dos sistemas informáticos (privilegiar prescrição eletrónica, registos de administração, gestão de doentes, etc.), a rotulagem do medicamento (deve ser clara e elegível) e a verificação das condições de armazenamento e integridade do medicamento (40).

Para diminuir erros operacionais e desperdícios propõem também reduzir, ao mínimo possível, o número de apresentações e de dosagens/concentrações para cada substância ativa assim como de stocks de medicamentos disponíveis nos serviços clínicos. E reforça a necessidade dos profissionais de saúde não descurarem a atenção necessária à identificação do doente, do medicamento, da frequência, da via, da dose, e da hora de administração do medicamento (40).

Deve ser privilegiada a dispensa pela farmácia hospitalar de todos os medicamentos, por doente (distribuição em dose unitária), e notificar os incidentes segundo a Norma DGS, “Sistema Nacional de Notificação de Incidentes – NOTIFICA” (40).

### **1.3.1 Segurança do Medicamento na População Pediátrica**

Uma das incoerências da regulamentação de medicamentos é que acabam por ser negadas às crianças proteções oferecidas pelas próprias leis, leis que foram introduzidas para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos após alguns desastres que aconteceram, como o da talidomida.

Alguns estudos dizem que as crianças se tornaram “Órfãs terapêuticas.” (41) porque ou lhes é negado o uso de muitos medicamentos novos ou são expostas a medicamentos que contornaram uma avaliação rigorosa. Muitos medicamentos comercializados que são normalmente utilizados, ou que poderiam ser potencialmente utilizados em crianças, não foram estudados nos grupos etários relevantes, pelo que não são aprovados pelas autoridades reguladoras para utilização em crianças.

A informação sobre a segurança e eficácia dos medicamentos nos grupos etários mais jovens e mais vulneráveis é especialmente escassa (42). Qualquer prescrição de medicamentos fora das especificações da licença do produto (tal como para uma idade, dose, via ou indicação diferente) é uma utilização "off-label" (43).

Face a isto, os clínicos tendem a optar por prescrever um medicamento apesar da falta de dados em população pediátrica em vez de privar as crianças de uma terapêutica potencialmente benéfica. Por este motivo entre 40 a 90% da prescrição pediátrica é "off-label" (43,44) e apesar de esta ser uma prática aceitável enquanto exceção, não deverá ser completamente generalizada. Esta situação deixa as crianças prejudicadas de diversas formas:

- Extrapolar os resultados dos estudos com adultos significa que as crianças podem ser expostas a terapêuticas ineficazes e a riscos desconhecidos de efeitos adversos (45);
- A falta de informação sobre novos medicamentos significa que as crianças podem não beneficiar de avanços terapêuticos já disponíveis em adultos;
- Mesmo quando um medicamento tem boas provas de eficácia e segurança pediátrica, pode não estar disponível em formulações (por exemplo, líquidas) que sejam adequadas para crianças;
- Evidências de estudos bem conduzidos em crianças podem não se refletir sempre na informação sobre o produto, se este só se tornar disponível após a comercialização de um novo medicamento. Isto resulta numa situação contraditória em que a prescrição se baseia em estudos, mas não é consistente com a informação que temos sobre o produto, que pode ainda indicar "Não aprovado para utilização em crianças";
- É negado às crianças o acesso equitativo a medicamentos subsidiados, pois esquema de comparticipação não inclui a prescrição de medicamentos utilizados "off-label";
- A aceitação pouco crítica e em grande escala dos prescritores relativamente à utilização de medicamentos "off-label" elimina o incentivo à indústria farmacêutica para avaliar adequadamente os medicamentos para uso pediátrico (46);

Num esforço para aumentar o número de estudos clínicos realizados em pediatria, a Lei de Modernização da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDAMA) foi aprovada em 1997. Esta legislação concede exclusividade de patente durante 6 meses às empresas que realizam investigação em doentes pediátricos e tem sido fundamental para aumentar os ensaios

clínicos em doentes pediátricos e resultou em dados adicionais de dosagem, farmacocinética e segurança (47). Mesmo assim, de todos os medicamentos utilizados em doentes pediátricos, aproximadamente 75% continuaram a carecer de informação adequada sobre dosagem e rotulagem de segurança (48).

A FDA nos EUA exige que os fabricantes de medicamentos novos e comercializados realizem estudos pediátricos e, em algumas circunstâncias, fornecem incentivos financeiros para esta investigação (49). Na Europa culminou com a introdução do Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 em que o ambiente regulamentar para estes medicamentos mudou drasticamente, havendo uma “revolução pediátrica” no sentido de melhorar a saúde das crianças na União Europeia (EU), através do aumento da investigação, da obtenção de informação e do acesso a fármacos especificamente desenvolvidos para esta população. O cumprimento destas exigências permite à indústria farmacêutica beneficiar de incentivos e recompensas (50).

### **1.3.2 Erros terapêuticos na População Pediátrica**

Os doentes pediátricos são mais suscetíveis a erros de medicação por várias razões, muitas das quais já mencionadas anteriormente. Tal reforça a importância da verificação farmacêutica da prescrição do doente pediátrico e é por isso que a utilização de uma abordagem sistemática da prescrição pediátrica pode proporcionar confiança aos farmacêuticos e minimizar erros de medicação.

A gestão do doente pediátrico apresenta desafios únicos ao longo de todo o processo de utilização de medicamentos pois nem sempre está disponível uma formulação adequada para um doente pediátrico. Além disso, a administração de medicamentos depende tipicamente de um terceiro (pai ou prestador de cuidados), sendo necessário que o farmacêutico forneça informação adequada tanto ao doente como ao prestador de cuidados no que diz respeito a estratégias para ajudar na administração. Os doentes pediátricos são também mais vulneráveis aos efeitos de um erro de medicação e por norma sofrem reações adversas mais graves do que um adulto, devido a diferenças de peso ou de superfície corporal e devido à capacidade variável de metabolizar e excretar medicamentos. Além disso, as crianças podem não ser capazes de reconhecer e comunicar os sinais e sintomas iniciais de um efeito adverso dos medicamentos (51).

### 1.3.2.1 Tipos de Erros

Podem ocorrer erros de medicação em qualquer uma das etapas do processo de utilização do medicamento: Prescrição, Preparação, Distribuição e Administração. Num estudo efetuado em 1933 prescrições, 15% dos medicamentos administrados contêm um erro de medicação. Dos erros de medicação identificados, 8% são devido a sobredosagens, e 7% foram devido a doses sub-terapêuticas. Em crianças com menos de 4 anos de idade, 20% dos medicamentos administrados sofrem um erro de sobredosagem ou de dose insuficiente (52). Isto apenas analisando erros de prescrição, o que facilmente nos indica que os erros totais de medicação (contando com as restantes etapas do processo) é suscetível de serem muito mais elevados.

Os vários tipos de erros e exemplos do que os mesmos estão listados na Tabela 3.

Tipo de Erro	Exemplo
Prescrição (53)	Erros de cálculo
	Dose diária total prescrita em vez de se dividir em frequências recomendadas
	Erros de dosagem de dez vezes devido a zeros residuais
	Dose escrita em mililitros em vez de miligramas (sem especificar as unidades)
	Não reconhecimento da dose máxima ou padrão de dosagem para adultos
	Falta de especificação do componente em que a dose se baseia para um medicamento com diversas substâncias ativas
Dispensa	Instruções incorretas da etiqueta
	Quantidades Incorretas
	Unidades incorretas
	Medicamento incorreto

(53,54)	Medicamento não dispensado involuntariamente
	Formulação incorreta na dosagem (manipulados)
Administração (55)	Doses erradas devido ao copo doseador
	Doses erradas por falta de verificação ao nível dos olhos

**Tabela 3 - Exemplos de erros comuns cometidos na terapêutica pediátrica.**

Embora os erros de dosagem sejam os menos frequentemente documentados, as necessidades únicas dos doentes pediátricos tornam mais complexa a seleção de uma formulação de dosagem apropriada pelos prescritores (51). Os farmacêuticos devem sempre verificar se a formulação de dosagem prescrita é adequada para o doente pediátrico. Os medicamentos, mesmo os que estão comercializados, muitas vezes estão em formas farmacêuticas que não se adequam à utilização pediátrica pois a maioria dos medicamentos utilizados em crianças são doseados com base no seu peso corporal ou área de superfície corporal, o que pode variar muito e por isso e pela facilidade de administração as formulações líquidas orais são as preferenciais. Contudo, muitos medicamentos não estão disponíveis na formulação líquida e precisam de ser preparados extemporaneamente e a qualidade destas preparações depende de muitos fatores (51).

### **1.3.2.2 Minimização dos Erros em Pediatria**

Para minimizar estes erros, os farmacêuticos devem seguir uma abordagem geral para prescrições pediátricas que inclui: (I) garantir que todos os componentes de uma prescrição pediátrica sejam fornecidos; (II) obter dados do doente necessários para o cálculo da dose; (III) calcular a dose e compará-la com as informações de dosagem recomendadas nas referências de medicamentos específicos para pediatria, quando disponível; (IV) usar instruções escritas referenciadas para produtos que requerem preparações extemporâneas e ter outro indivíduo para verificar novamente as quantidades do medicamento e dos excipientes antes da manipulação; (V) demonstração de como usar a seringa para medicamentos líquidos e dispensa de uma seringa oral marcada; e (VI) aconselhar doentes e cuidadores sobre a indicação de uso, dar

instruções sobre como administrar e com que frequência, interações medicamentosas específicas do doente, instruções especiais de armazenamento e efeitos secundários, adaptando as instruções com base no desenvolvimento cognitivo do doente (54).

## 2 Objetivo e Método

O objetivo deste trabalho foi criar uma mnemónica associada a uma *check list* que contivesse os parâmetros essenciais para a validação das prescrições médicas por parte dos Farmacêuticos. A finalidade é essencialmente tornar esta tarefa mais metódica e menos propícia a erros ou esquecimentos.

Assim sendo, usamos como base o modelo FASTHUG-MAIDENS um modelo com o objetivo semelhante ao que criámos, mas que tinha como foco o doente adulto e internado na UCI. Procurou-se ainda saber os erros terapêuticos mais comuns entre a população pediátrica de modo a que o modelo proposto pudesse minimizá-los.

A pesquisa para a realização desta monografia foi realizada através da utilização de motores de busca como o PubMed e o Google Scholar em que os principais termos de pesquisa foram: “Pharmacokinetics in children”, “Pharmacodynamics in children”, “Errors in pediatric prescribing”, “Dosage regimens in pediatrics”, “FASTHUG-MAIDENS model”.

Também se consultou o site da “Direção Geral de Saúde” e o <https://eur-lex.europa.eu/> com o objetivo de consultar algumas normas em vigor que têm impacto na segurança do medicamento em pediatria.

# 3 Monitorização e Validação da terapêutica medicamentosa por farmacêuticos

## 3.1 Em adultos

Em 2005, o acrónimo FASTHUG foi proposta como uma abordagem padronizada para ajudar os médicos de UCI (mas não só) a assegurar que todos os aspetos essenciais dos cuidados a doentes críticos sejam cumpridos(56). A implementação da abordagem FASTHUG numa UCI cirúrgica demonstrou subsequentemente diminuir as taxas de pneumonia associada à ventilação mecânica(57). Embora a mnemónica tenha sido geralmente bem recebida, alguns clínicos modificaram-na para melhorar as suas práticas particulares(58). O acrónimo FASTHUG não foi concebida para identificar problemas relacionados com medicamentos e por esse motivo, desenvolveu-se uma mnemónica modificada, FASTHUG-MAIDENS, como uma abordagem padronizada e estruturada para identificar problemas relacionados com a medicação na UCI (Tabela 4) (59).

Letra	Definição	Letra	Definição
F	Alimentação	M	Reconciliação Medicamentosa
A	Analgesia	A	Antibióticos ou Anti-infecciosos
S	Sedação	I	Indicações para Medicamentos
T	Tromboprofilaxia	D	Doses Farmacológicas
H	Delírio Hiperativo ou Hipoativo	E	Eletrólitos, Hematologia e outros Resultados Laboratoriais
U	Profilaxia da Úlcera de Stress	N	Ausência de Reações adversas, alergias, duplicações e efeitos secundários
G	Controlo da Glucose	S	Data de Paragem de Medicação

**Tabela 4 - O significado do acrónimo FASTHUG-MAIDENS traduzido para português. (Adaptado de (59))**

Como é natural este modelo não abrange alguns pormenores específicos que são necessários ter em atenção quando falamos de um doente pediátrico. O modelo FASTHUG-MAIDENS e os erros anteriormente identificados serão utilizados como base para uma abordagem padronizada para apoiar os farmacêuticos a validar uma prescrição pediátrica quando a mesma lhe chega às mãos.

### 3.2 Sistema de monitorização e validação da prescrição terapêutica em pediatria - REMINDER

Para facilitar o processo de validação da prescrição terapêutica de doentes pediátricos, a figura 3 apresenta uma *check list* com os parâmetros essenciais que não podem ser esquecidos pelo Farmacêutico Hospitalar responsável por doentes pediátricos. O objetivo é que ajude a minimizar erros e esquecimentos no momento da validação farmacêutica, ajudando desde o estudante farmacêutico que pode não estar confortável com todos os parâmetros importantes a ter em conta nesta tarefa, mas também ao farmacêutico experiente que de forma rotineira no dia a dia se possa esquecer de algum parâmetro.

R	Registos de Doentes	<input type="checkbox"/>
E	Estudo Antropométrico	<input type="checkbox"/>
M	Medicação Prescrita	<input type="checkbox"/>
I	Interações medicamentosas	<input type="checkbox"/>
N	Nutrição e Fluidoterapia	<input type="checkbox"/>
D	Diagnósticos	<input type="checkbox"/>
E	Exames e Análises Clínicas	<input type="checkbox"/>
R	Reconciliação terapêutica	<input type="checkbox"/>

**Figura 3 - Check list e mnemónica “REMINDER” que representa os parâmetros imprescindíveis de serem analisados pelo Farmacêutico Hospitalar na validação da prescrição terapêutica em Pediatria.**

### **3.2.1 Registos de Utente**

A primeira etapa em qualquer serviço de saúde que promove a segurança dos doentes é a identificação correta do mesmo, apesar de parecer algo simples, pode desencadear problemas quando não executada com atenção. Tal como é a primeira etapa no atendimento ao doente, a identificação do doente deve ser também o primeiro passo na revisão da prescrição da terapêutica.

A identificação deve conter no mínimo:

- Nome do doente
- Número identificativo do doente no hospital / Número Interno
- Data de nascimento

Esta identificação deve ser feita em todos os doentes (internados, em regime de hospital dia, ou atendidos no serviço de emergência ou no ambulatório). No caso dos recém-nascidos, para além dos dados identificativos habituais em adultos são necessários cuidados adicionais, como a informação do nome da mãe (77).

### **3.2.2 Estudo Antropométrico**

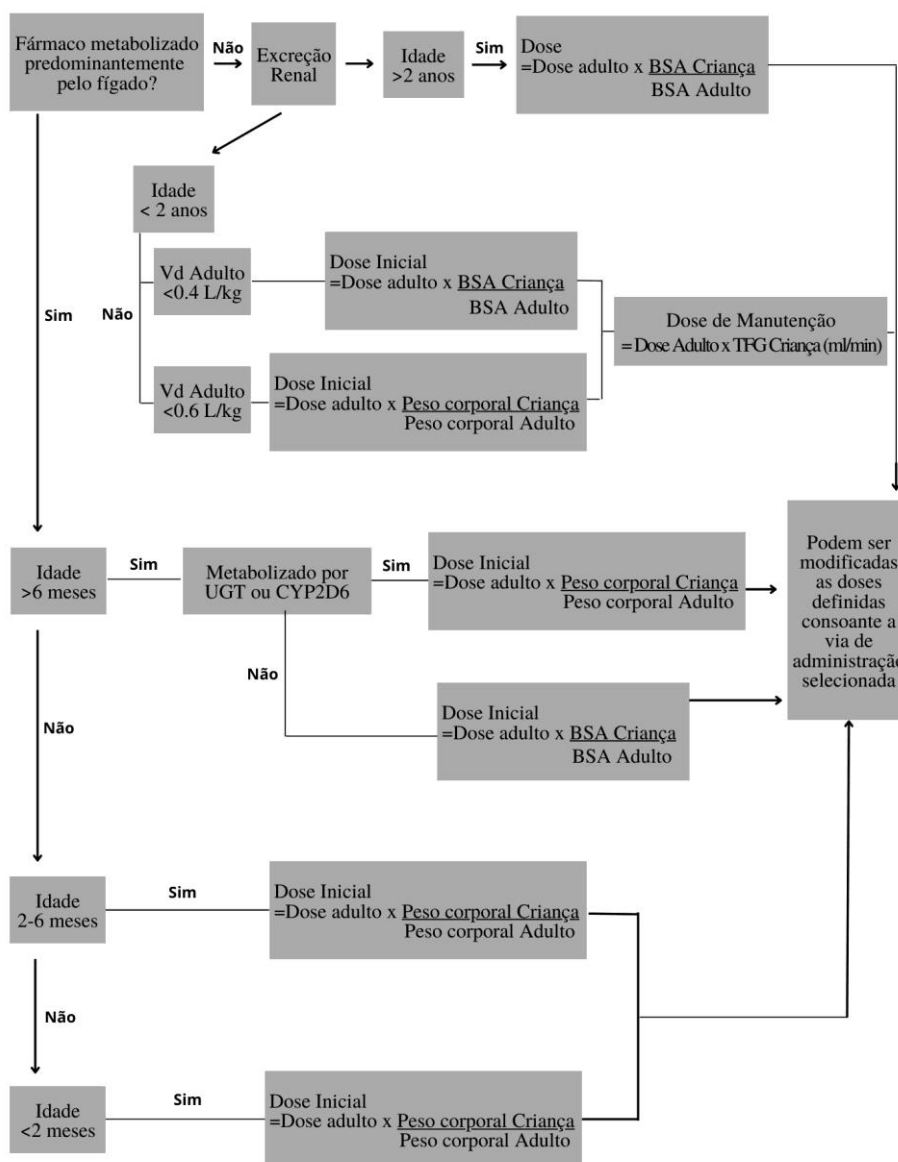
Devido à grande variabilidade farmacocinética das crianças, utilizar dados como o Peso, Altura e a Área de Superfície Corporal são essenciais para adaptar alguns regimes posológicos. Mas também, à semelhança do que acontece no adulto, identificar precocemente o perfil antropométrico dos doentes possibilita o conhecimento do estado nutricional e o planeamento de uma terapia nutricional adequada podendo reduzir o número e a gravidade das complicações e acelerar a sua recuperação (62).

### **3.2.3 Medicação Prescrita**

Embora a escassez de dados farmacocinéticos e fisiológicos torne difícil determinar com precisão as doses de fármacos a administrar em crianças, o conhecimento dos efeitos da maturação e do crescimento permite a formulação de recomendações provisórias (63). O farmacêutico encontra-se numa posição ideal para sugerir ajustes de dose baseados em parâmetros clínicos, confirmar se alguns fármacos são passíveis de ser administrados em

crianças e se os mesmos se encontram na dose adequada, pela via de administração adequada, etc (59).

Até à data, foram publicadas várias abordagens para a seleção de doses pediátricas. Os quatro métodos atuais para aproximar a dose inicial para uma criança são: (i) categorias baseadas na idade; (ii) normalização para a massa corporal; (iii) normalização para ASC; e (iv) utilização de um método alométrico. Foi possível correlacionar a farmacologia do desenvolvimento da criança com estas e outras abordagens para a seleção da dose inicial pediátrica, sem que nenhum dos quatro processos fosse estudado isoladamente, conseguindo fazer uma orientação geral com base nos quatro métodos, como demonstra a figura 4 (63).



**Figura 4 - Diretriz de determinação da dose baseada na integração dos processos farmacocinéticos na ausência de dados farmacocinéticos em crianças. (Adaptado de (63))**

É necessário utilizar esta diretriz com cuidado tendo em conta a variabilidade farmacocinética interindividual, que como referido anteriormente, é maior entre as crianças do que entre adultos. A variabilidade mais extensa é observada nos primeiros 3 dias de vida (64).

Após o regime de dose inicial ser definido e administrado, as doses seguintes devem ser individualizadas para os doentes, com base na cuidadosa observação da resposta e/ou dos efeitos adversos (63). À medida que o estado do doente começa a melhorar, o farmacêutico deve reavaliar e ajustar continuamente a dose quando conveniente (63).

As via de administração e a forma farmacêutica a utilizar em pediatria pode também ser um desafio, não só pela resistência que podemos ter por parte do doente, como pelas fórmulações que temos disponíveis que nos podem limitar a escolha da via de administração.

A via oral de administração é sempre que possível a utilizada para administração de medicamentos a doentes pediátricos e, conseqüentemente, a maioria dos medicamentos está comercializado para este fim (em fórmulas líquidas ou sólidas). A variedade de formas orais disponíveis, torna esta via extremamente útil para a administração de medicamentos a doentes pediátricos de uma ampla faixa etária. Mas não é a única via de administração disponível e por vezes pode não ser a mais favorável. Cabe ao farmacêutico analisar as vantagens e desvantagens das diferentes vias de administração disponíveis (sublingual, nasal, retal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, etc.) e ajudar o clínico a escolher a que mais se adequa a cada caso (65).

Relativamente às formulações pediátricas existem também alguns desafios que têm que ser avaliados. Confirmar se a formulação prescrita é adequada ao doente pediátrico em questão, relativamente a volumes a administrar, adaptação e disponibilidade das formas farmacêuticas, à idade e ao desenvolvimento neuro-psicomotor da criança, à segurança, nomeadamente dos excipientes e até a sua palatabilidade (66).

#### **3.2.4 Interações Medicamentosas**

Alguns estudos indicam que em termos de gravidade, a maioria das interações documentadas em pediatria são pouco preocupantes, mas existem classes de medicamentos e medicamentos em específico que têm potencial interação entre si e resultam em reações adversas ou outras conseqüências, também não favoráveis, como o não cumprimento do tratamento, a falha no tratamento ou o aumento da duração da hospitalização (67).

O fator de risco para a ocorrência de reações adversas na população pediátrica é o aumento do número de medicamentos prescritos, sendo por isso um fator que quando presente deve desencadear uma atenção especial do farmacêutico para este acontecimento (68). Em linha com estudos anteriores, tanto em populações adultas como pediátricas ((69,70)), o aumento do número total de medicamentos diários é associado a um maior potencial de interações entre fármacos. Estes resultados indicam que as prescrições pediátricas devem conter o menor número possível de medicamentos para evitar possíveis interações medicamentosas (70). Tendo

isto em conta, o farmacêutico deve rever diariamente todos os medicamentos prescritos e garantir que cada um deles tem uma indicação apropriada. Qualquer medicação que já não esteja indicada deve ser descontinuada, para reduzir o risco de efeitos adversos, interações medicamentosas, erros de medicação, entre outros (59).

As interações entre fármacos são categorizadas de acordo com a gravidade: A (desconhecida), B (não relevante), C (moderada), D (relevante), e X (Contraindicada) (67). As interações C e D são as consideradas clinicamente relevantes. Os agentes anti-infecciosos e medicamentos utilizados no sistema respiratório e no sistema nervoso central foram as principais classes de medicamentos em que foram encontradas interações C e D. Foi também demonstrado que os opióides estão envolvidos em quase 25% de todas as interações entre fármacos (67).

### **3.2.5 Nutrição e Fluidoterapia**

Os doentes quando hospitalizados podem receber nutrição através de uma variedade de métodos, tais como nutrição parentérica, alimentação entérica ou oral. Se o doente não tolerar a alimentação entérica, o farmacêutico deve fazer parte da avaliação do problema. O farmacêutico deve também avaliar a possibilidade de uma interação entre um medicamento e uma formulação nutricional que esteja a ser administrada por um tubo de alimentação e se a mesma estiver a afetar a absorção do medicamento. Para os doentes que recebem nutrição parentérica, o farmacêutico pode avaliar vários parâmetros laboratoriais e sugerir a sua modificação, conforme apropriado (59).

Fluidos intravenosos são frequentemente usados em pediatria, mas estão associados a efeitos adversos significativos (71). Uma em cada cinco crianças desenvolve complicações devido à fluidoterapia endovenosa inadequada (72,73). Compreender a composição dos fluidos prescritos e administrá-los nas taxas adequadas é essencial para uma prescrição segura (71).

A verdade é que a escassez de dados resulta numa ampla variação na prática clínica e tomar uma decisão sobre a composição e a taxa de administração ideal de fluidos endovenosos é uma tarefa complexa, cuja definição deve ser baseada na avaliação criteriosa das necessidades individuais da criança (71).

Duas meta-análises publicadas em 2014 (74,75) concluíram que a utilização de fluidos isotónicos diminuía os riscos de hiponatremia em comparação com fluidos hipotónicos, embora não completamente. No entanto, a maioria dos doentes incluídos nestes estudos eram doentes

pós-cirúrgicos ou doentes críticos admitidos em unidades de cuidados intensivos pediátricos, pelo que estas conclusões podem não ser aplicáveis a crianças admitidas em casos menos graves. Em 2015 um estudo veio complementar que com a utilização de fluidos isotónicos podemos ter outros riscos associados como hipernatremias, hipertensão e/ou edema (76).

Por todos estes motivos o farmacêutico deve reconhecer os efeitos adversos mais comuns da fluidoterapia e as razões para a escolha de diferentes tipos de fluidos, vendo a prescrição de fluidos endovenosos como uma terapêutica medicamentosa em que os seus riscos e efeitos adversos devem ser considerados e continuamente monitorizados.

### **3.2.6 Diagnósticos**

O motivo de internamento e os diagnósticos da criança podem não ser coincidentes. É importante que o farmacêutico, quando está a analisar a prescrição feita pelo médico, compreenda o objetivo da medicação e o que leva a criança a precisar da mesma. Vários medicamentos podem ser utilizados para patologias diferentes, e consoante isso, podem até ter posologias ou formas de administração diferentes pelo que saber o motivo pelo qual o doente precisa de cada fármaco é essencial.

### **3.2.7 Exames e Análises Clínicas**

Algumas análises são instrumentos de diagnóstico essenciais. Embora os exames de rotina sejam evitados em crianças, há certas situações em que pode ser necessário pedir alguns exames. É importante o farmacêutico ter como base os valores de referência em pediatria que são naturalmente diferentes dos de adulto (60,61)

Os doentes em cuidados hospitalares ou já têm uma infeção ou podem estar em risco de adquirir uma infeção durante a sua estadia. Como tal, os farmacêuticos podem desempenhar um papel crucial na sugestão de introdução de antimicrobianos e conseqüentemente no controlo da farmacocinética dos mesmos. As suas funções incluem desde a seleção do agente antimicrobiano ideal com apoio em resultados da cultura e da sensibilidade dos microorganismos isolados até à monitorização da concentração do antibiótico no organismo do doente, garantindo que se encontra nos intervalos terapêuticos. Fatores como a história clínica (por exemplo comorbilidades, disfunção renal ou hepática), alergias, uso recente de antibióticos, e admissão recente a um estabelecimento de saúde devem ser considerados antes de se escolher um regime(59).

As análises sanguíneas fazem parte dos cuidados diários em doentes críticos. Os farmacêuticos devem monitorizar os doentes quanto às possíveis causas das variações dos valores hematológicos, eletrolíticos ou outros valores laboratoriais que possam estar relacionadas com fármacos e discutir alternativas de tratamento com os outros membros da equipa de cuidados de saúde. Além disso, o farmacêutico pode recomendar a iniciação ou descontinuação de suplementos eletrolíticos, nutrientes, minerais e fluidos, com base nas análises clínicas (59).

Se existir uma suspeita de alergia a um determinado medicamento, o farmacêutico deve efetuar uma avaliação para determinar se a reação é uma verdadeira alergia a medicamentos ou uma intolerância. Após a avaliação, o farmacêutico pode ajudar na recomendação de alternativas ou na monitorização de reações adversas aos medicamentos (59).

### **3.2.8 Reconciliação Terapêutica**

A DGS define a reconciliação da medicação como a análise da medicação de um doente, sempre que ocorre alteração da medicação, com o objetivo de evitar discrepâncias como omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e tentando prevenir incidentes relacionados com a medicação. A reconciliação terapêutica é um aspeto importante dos cuidados a prestar a qualquer doente internado no hospital e divide-se em quatro etapas: 1. A recolha da anamnese medicamentosa; 2. O cruzamento dos dados recolhidos com outras informações credíveis; 3. A reconciliação da medicação prévia com a nova prescrição; 4. O envolvimento do doente, dos pais/cuidadores ou restantes profissionais de saúde (78).

Idealmente, a reconciliação terapêutica é realizada no momento da admissão do doente, quando há transferência entre serviços ou unidade de cuidados e antes da alta médica. O farmacêutico desempenha um papel crucial neste processo, que deve ser realizado rotineiramente. Para alguns doentes, os medicamentos tomados antes da admissão não são reiniciados porque as condições médicas agudas impedem a sua utilização (78).

Sempre que seja difícil obter informações sobre os medicamentos de pré-admissão dos doentes, o farmacêutico deve contar com outros meios para obter esta informação. A principal fonte de informação em pediatria inclui os pais ou cuidadores, mas podem recorrer também a médicos, à farmácia comunitária, registos médicos antigos ou registos de saúde eletrónicos. A informação deve ser considerada para todos os tipos de medicamentos utilizados pelo doente,

incluindo medicamentos sujeitos a receita médica, produtos não sujeitos a receita médica, medicamentos homeopáticos e ervanários, vitaminas, vacinas e até mesmo drogas ilícitas. (59)

Mesmo após a admissão do doente e durante toda a sua permanência nos cuidados hospitalares, algo que requer especial atenção é a descontinuação de medicamentos. Por vezes, eletronicamente, podem encontrar-se prescritos medicamentos com duração indefinida sem que esse seja o objetivo do prescritor, podendo causar discrepâncias entre a intenção do médico numa medicação de curta duração e a administração da mesma pelo enfermeiro a longo prazo. Por exemplo, os medicamentos que podem exigir uma data de descontinuação ou pelo menos de reavaliação incluem corticosteroides e agentes anti-infecciosos. O farmacêutico deve discutir a duração apropriada dos medicamentos com os outros membros da equipa de cuidados de saúde. Em contrapartida, o farmacêutico deve assegurar-se de que os medicamentos não são descontinuados prematuramente. (59)

### **3.3 Como quantificar o impacto do papel do farmacêutico e a eficácia do modelo?**

O desempenho farmacêutico é um fator crítico no desempenho do hospital. Os serviços farmacêuticos são centrais para os cuidados aos doentes e desempenham um papel importante nas despesas hospitalares (27). Se o sistema não for eficaz, a qualidade dos cuidados prestados aos doentes é afetada. Os resultados de vários estudos demonstram que a gestão hospitalar não é possível sem o acompanhamento de indicadores de desempenho (30).

Com o objetivo de monitorizar a eficácia deste método a farmácia hospitalar pode monitorizar alguns dados como KPIs:

- Quantidade de sugestões de adaptação da prescrição feitas pelo farmacêutico ao prescritor (1);
- Quantidade de sugestões feitas pelo farmacêutico ao prescritor que se convertem em alterações da prescrição (2);
- Rácio de (2) sobre (1) que irá quantificar a qualidade da intervenção do farmacêutico;
- Percentagem de revisões de prescrição feitas antes da administração da medicação ao doente.

## 4 Conclusões

A informação sobre absorção e disponibilidade de medicamentos em pediatria aumentou consideravelmente ao longo das últimas duas décadas, contudo, continua a haver poucos dados disponíveis sobre o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos nesta população.

Uma das incoerências da regulamentação de medicamentos é que acabamos por negar às crianças proteções impostas pelas leis que têm como objetivo garantir a eficácia e segurança dos medicamentos. Muitos medicamentos comercializados não foram estudados nos grupos etários relevantes, pelo que não são aprovados pelas autoridades reguladoras para utilização em crianças. Mas o que acontece é que, na tentativa de não privar as crianças de uma terapêutica possivelmente vantajosa, o medicamento é utilizado "off-label" com uma maior recorrência do que deveria.

O desempenho farmacêutico nos serviços farmacêuticos de um hospital é central e extremamente importante. O Farmacêutico é o profissional de saúde mais competente no que toca ao conhecimento do medicamento, sendo por isso essencial o seu papel na revisão da prescrição terapêutica em qualquer faixa etária, mas ainda mais quando os dados disponíveis sobre a utilização do medicamento não estão completamente esclarecidos, como acontece muitas vezes na população pediátrica.

A utilização da mnemónica REMINDER permite que o farmacêutico hospitalar não se esqueça dos 8 passos essenciais a ter em conta quando faz a revisão da prescrição num doente pediátrico: Verificação das análises clínicas; Estudo Antropométrico; Medicação Prescrita; Interações Medicamentosas; Nutrição e Fluidoterapia; Dados do Utente; Entrada Hospitalar e Diagnóstico; Reconciliação Terapêutica.

Após a implementação desta metodologia em Hospitais e unidades de cuidados de saúde, é essencial que se monitorize a eficácia que o método tem quantificando a qualidade da intervenção do farmacêutico através de KPIs.

## Referências Bibliográficas

1. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations [Internet]. Vol. 19, J Pediatr Pharmacol Ther. 2014. Available from: [www.jppt.org](http://www.jppt.org)
2. Crom VR. Pharmacokinetics in the Child. Vol. 102, Environ Health Perspect. 1994.
3. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION DATE FOR COMING INTO OPERATION [Internet]. 2001. Available from: <http://www.emea.eu.int>
4. Benjamin DK, Smith PB, Jadhav P, Gobburu J v., Murphy MD, Hasselblad V, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: Analysis of end points and dose range. Hypertension. 2008 Apr;51(4):834–40.
5. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. Vol. 24, Paediatric Anaesthesia. 2014. p. 30–8.
6. Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, Luhby AL, Glass GB. Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. American journal of digestive diseases. 1969;14(6):400–14.
7. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, Sonne B, Stewart D, Harada T, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. The Journal of Pediatrics. 1985 Mar 1;106(3):467–71.
8. Huang NN, High RH. Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. The Journal of Pediatrics. 1953 Jun 1;42(6):657–68.
9. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY Rufinamide: Clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. Epilepsia. 2008;49(7):1123–41.
10. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size [Internet]. Available from: [www.jppt.org](http://www.jppt.org)
11. Milsap RL, Jusko WJ. Pharmacokinetics in the Infant.

12. de Wildt SN, Kearns GL, Hop WCJ, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN. Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants.
13. Miki Y, Suzuki T, Tazawa C, Blumberg B, Sasano H. Steroid and xenobiotic receptor (SXR), cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance gene 1 in human adult and fetal tissues. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2005 Feb 28;231(1–2):75–85.
14. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Jun 3];148(1):128–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2133.2003.04934.x>
15. Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G. Back to Basics Understanding Drugs in Children: Pharmacokinetic Maturation. *Pediatrics In Review* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Jun 3];26(9):321–8. Available from: </pediatricsinreview/article/26/9/321/75890/Back-to-Basics-Understanding-Drugs-in-Children>
16. Rosenbaum SE. *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;576.
17. Mcnamara PJ, Alcorn J. Protein Binding Predictions in Infants. *AAPS PharmSci* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 3];4(1):4. Available from: <http://www.aapspharmsci.org>
18. Anderson GD. Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 3];43(SUPPL. 3):53–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.5.x>
19. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach. *J Pediatr* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 3];137(4):540–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035835/>
20. Krishna DR, Klotz U. Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1994 [cited 2022 Jun 3];26(2):144–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8162658/>
21. Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al. DRUG-DRUG INTERACTIONS FOR UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE SUBSTRATES: A PHARMACOKINETIC EXPLANATION FOR TYPICALLY OBSERVED LOW

- EXPOSURE (AUCI/AUC) RATIOS. *Drug Metabolism and Disposition* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2022 Jun 3];32(11):1201–8. Available from: <https://dmd.aspetjournals.org/content/32/11/1201>
22. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther.* 2005;106(3):357–87.
  23. Phillips IR, Shephard EA. Flavin-containing monooxygenases: mutations, disease and drug response. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2008 Jun;29(6):294–301.
  24. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 3];15 Suppl:45–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602911/>
  25. Evans WE, Relling M v. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* [Internet]. 1999 Oct 15 [cited 2022 Jun 3];286(5439):487–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521338/>
  26. Leeder JS. Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatrics and beyond. *Drug Discov Today* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 Jun 3];9(13):567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203092/>
  27. MI R, E B, M R, M S, H M, A B. MATURATION OF RENAL FUNCTION IN CHILDHOOD: CLEARANCE STUDIES. *J Clin Invest* [Internet]. 1949 Sep 1 [cited 2022 Jun 4];28(5 Pt 2):1144–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16695787/>
  28. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 4];2(1):22–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11741219/>
  29. Curry SH. Applied pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, William E. Evans, Jerome J. Schentag, and William J. Jusko (Eds), Applied Therapeutics Inc., San Francisco, 1980. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [Internet]. 1982 Jul 1 [cited 2022 Jun 4];3(3):287–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdd.2510030315>

30. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jun 4];34(3):571–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3588043/>
31. Rubin MI, Bruck E, Rapoport M, Snively M, McKay H, Baumler A. MATURATION OF RENAL FUNCTION IN CHILDHOOD: CLEARANCE STUDIES. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1949 Sep 1 [cited 2022 Jun 4];28(5 Pt 2):1144. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC439672/>
32. Halkin H, Radomsky M, Millman P, Almog S, Blieden L, Boichis H. Steady state serum concentrations and renal clearance of digoxin in neonates, infants and children. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1978 Mar [cited 2022 Jun 4];13(2):113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/658106/>
33. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatric Nephrology* 2005 21:2 [Internet]. 2005 Dec 6 [cited 2022 Jun 4];21(2):160–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-005-2105-4>
34. Tran A, Rey E, Pons G, Pariente-Khayat A, d’Athis P, Sallerin V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of oral lansoprazole in children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2022 Jun 4];71(5):359–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1067/mcp.2002.122472>
35. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. 2013;
36. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, Nishigaki Y, Ando F, Kashima T, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 4];68(5):541–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11103757/>
37. Marshall JD, Kearns GL. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2022 Jun 4];66(1):66–75. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0009-9236\(2899\)2970055-X](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0009-9236(2899)2970055-X)

38. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 4];45(9):931–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928154/>
39. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 4];45(11):1077–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048973/>
40. Direção Geral de Saude. Orientação nº 014/2015 de 17/12/2015. 2015;
41. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr* [Internet]. 1968 [cited 2022 Jun 5];72(1):119–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5634934/>
42. Stephenson T. Medicines for children--the last century and the next. *Arch Dis Child* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 5];85(3):177–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517093/>
43. Conroy S, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* [Internet]. 2000 Jan 8 [cited 2022 Jun 5];320(7227):79–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625257/>
44. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2022 Jun 5];91(3):339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12022310/>
45. Tozawa A, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, et al. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2. *International Journal of Clinical Oncology*. 2022 Feb 1;27(2):281–300.
46. Gazarian M. Why are children still therapeutic orphans? [Internet]. Vol. 26, *Australian Prescriber*. 2003. Available from: <http://www.fda.gov/cder/pediatric/reportcong01.pdf>
47. Rodriguez W, Selen A, Avant D, Chaurasia C, Crescenzi L, Gieser G, et al. Improving pediatric dosing through pediatric initiatives: what we have learned. *Pediatrics* [Internet].

- 2008 Mar [cited 2022 Jun 5];121(3):530–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310202/>
48. Benjamin DK, Brian Smith P, Dianne Murphy M, Roberts R, Mathis L, Avant D, et al. Peer-Reviewed Publication of Clinical Trials Completed for Pediatric Exclusivity [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  49. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 5];49(2):93–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671901/>
  50. REGULAMENTO (CE) N. O 1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de Dezembro.
  51. Benavides S, Huynh D, Morgan J, Briars L. Approach to the Pediatric Prescription in a Community Pharmacy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Jun 5];16(4):298. Available from: </pmc/articles/PMC3385045/>
  52. McPhillips HA, Stille CJ, Smith D, Hecht J, Pearson J, Stull J, et al. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *J Pediatr* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Jun 5];147(6):761–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16356427/>
  53. Christiansen SR, Morgan JA, Hilmas E, Shepardson A. clinicAl investigAtion Impact of a Prescription Review Program on the Accuracy and Safety of Discharge Prescriptions in a Pediatric Hospital Setting [Internet]. Vol. 13, *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2008. Available from: [www.jppt.org](http://www.jppt.org)
  54. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jun 5];16(2):116–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403758/>
  55. Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Jun 5];164(2):181–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124148/>

56. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Jun 5];33(6):1225–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942334/>
57. Papadimos TJ, Hensley SJ, Duggan JM, Khuder SA, Borst MJ, Fath JJ, et al. Implementation of the “FASTHUG” concept decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit. *Patient Saf Surg* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Jun 5];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18271952/>
58. Vincent WR, Hatton KW. Critically ill patients need “FAST HUGS BID” (an updated mnemonic). *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 5];37(7):2326–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535943/>
59. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. PHARMACY PRACTICE A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS.
60. Normal Values -- Pediatrics - Toby Cartwright - UofL Libraries at University of Louisville [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://library.louisville.edu/kornhauser/PBL/TobyCartwright/normal>
61. Andropoulos DB. Appendix B: Pediatric Normal Laboratory Values. *Gregory’s Pediatric Anesthesia: Fifth Edition* [Internet]. 2011 Dec 9 [cited 2022 Jun 16];1300–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781444345186.app2>
62. Beitler Da Cruz L, Romano De Medeiros Bastos M, Micheli ET. Anthropometric profile of hospitalized patients from a university hospital. *Rev HCPA* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 19];32(2). Available from: <http://seer.ufrgs.br/hcpaPerfilantropométricodosdoentesinternadosemumhospitaluniversitário>
63. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Vol. 45, *Clinical Pharmacokinetics*. 2006. p. 1077–97.

64. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part I. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 16];41(12):959–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12222995/>
65. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY & QUALITY WORKING PARTY ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS). 2005 [cited 2022 Jun 16]; Available from: <http://www.emea.europa.eu>
66. de Química D, Farmácia E, Carolina S, Gomes C, Valente J. UNIVERSIDADE DO ALGARVE FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA Formas Farmacêuticas em Pediatria. 2014;
67. Bebitoğlu BT, Oğuz E, Nuhuğlu Ç, Dalkılıç AEK, Çirtlik P, Temel F, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55(1):30–8.
68. Andrade PHS, Santos A da S, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 15];8(6):199–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607669/>
69. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children’s Hospitals. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 15];17(5):e218–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959349/>
70. Drug interactions in children with respiratory diseases in the pediatric unit of a teaching hospital in Brazil | Yuriko Masukawa | *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/106/39>
71. Juliani Souza Izidoro E, Koliski A. Fluidoterapia de manutenção em crianças doentes: estado da arte Resumo Endereço para correspondência. *Residência Pediátrica*. 2019;9(3):347–54.

72. Hariyanto H, Yahya CQ, Widiastuti M, Wibowo P, Tampubolon OE. Fluids and sepsis: Changing the paradigm of fluid therapy: A case report. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2017 Feb 4 [cited 2022 Jun 16];11(1):1–7. Available from: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-016-1191-1>
73. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. *Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 16];(December 2015). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563449/>
74. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jun 16];133(1):105–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379232/>
75. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 16];165(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582105/>
76. McNab S, Duke T, South M, Babl FE, Lee KJ, Arnup SJ, et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet* [Internet]. 2015 Mar 28 [cited 2022 Jun 16];385(9974):1190–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472864/>
77. Anexo 02: PROTOCOLO DE IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE\* Ministério da Saúde/ Anvisa/ Fiocruz Protocolo integrante do Programa Nacional de Segurança do Doente.
78. RECONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA: UMA SCOPING REVIEW.