

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**MELHORES EXCIPIENTES E FORMULAÇÕES  
EM NEONATOLOGIA**

Mariana Isabel Pereira Patrício

Dissertação orientada pelo Professor Doutor António José Leitão das Neves Almeida e coorientada por Dinah Marçal Verdugo Duarte

Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2021



Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**MELHORES EXCIPIENTES E FORMULAÇÕES  
EM NEONATOLOGIA**

Mariana Isabel Pereira Patrício

Dissertação orientada pelo Professor Doutor António José Leitão das Neves Almeida e coorientada por Dinah Marçal Verdugo Duarte

Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2021



## Resumo

A neonatologia é uma área pediátrica constituída por indivíduos vulneráveis, que apresentam sistemas fisiológicos ainda não totalmente desenvolvidos. A imaturidade dos seus órgãos e sistemas metabólicos traduzem-se em características fisiológicas distintas das dos adultos, e consequentes respostas farmacológicas diferenciadas. Estas características especiais tornam limitada a evidência científica e fontes de informação facultadas aos profissionais de saúde, sendo que, de forma adicional, a inclusão dos recém-nascidos em ensaios-clínicos não é usual, o que origina um reduzido desenvolvimento e disponibilização de alternativas terapêuticas apropriadas a esta subpopulação. Perante uma necessidade terapêutica onde não existem alternativas aprovadas no mercado em causa, é apresentado como solução a manipulação de especialidades farmacêuticas destinadas a adultos ou ainda o uso “*off-label*” de medicamentos. Não sendo consideradas práticas proibidas, e não existindo orientações formais e consensuais sobre a prescrição e formulação, esta conduta é baseada muitas vezes em práticas clínicas pessoais, de médicos e farmacêuticos, sujeitas a problemas de ineficácia terapêutica, estabilidade, toxicidade, formulações inadequadas à idade, entre outros.

Durante muito tempo os excipientes foram considerados como substâncias “farmacologicamente inativas”, ou de reduzida toxicidade, auxiliando apenas a substância ativa em fenómenos de solubilidade e/ou estabilidade. No entanto, foi necessário surgirem casos de desenvolvimento de reações adversas, morbidades, e até mesmo mortes de recém-nascidos para se constatar que as propriedades ou quantidades de excipientes presentes nos medicamentos eram nocivos a esta subpopulação, e que não era apropriada na população pediátrica a administração de medicamentos para adultos. Adicionalmente, a forma farmacêutica e/ou via de administração selecionada(s) foram tornando-se também fatores relevantes, pois os recém-nascidos não são capazes de deglutir os comprimidos desenhados para adultos e o volume para administração parentérica pode ser inadequado a esta subpopulação pediátrica.

O reconhecimento dos riscos de segurança a que os recém-nascidos são expostos, e a escassa evidência científica disponível sobre a exposição desta subpopulação a excipientes, promoveu a criação de um conjunto de iniciativas e desenvolvimento de estudos investigacionais, como o projeto SEEN e a base de dados STEP, com o intuito de informar e permitir o desenvolvimento de formulações pediátricas mais seguras e adequadas à idade. Outros estudos revelaram ainda a necessidade de desenvolver formas farmacêuticas apropriadas à administração nos recém-nascidos como formulações líquidas de libertação controlada, comprimidos de tamanhos reduzidos, entre outros. Contudo, a neonatologia é ainda uma área em que a terapêutica é maioritariamente casuística, sendo potencialmente necessária uma atenção dedicada a nível regulamentar, em virtude dos inerentes riscos de segurança na utilização de medicamentos nesta subpopulação pediátrica. Por este motivo, foi realizada uma análise das abordagens regulamentares existentes nos Estados Unidos da América e na Europa, o que permitiu realçar eventuais medidas de apoio regulamentar ao desenvolvimento e disponibilização de melhores excipientes e formulações em neonatologia.

Palavras-chave: neonatologia, formulações, excipientes, uso *off-label*.

## **Abstract**

Neonatology is a paediatric area comprising vulnerable human beings, who require special care, and who present physiologic systems still in development. The immaturity of the organs and metabolic systems translates into physiologic characteristics distinct from those of adults and, consequently, the pharmacological response will be different. These unique characteristics restrain the development of scientific evidence and sources of information available to healthcare professionals. Additionally, the inclusion of newborns in clinical trials is not usual, which provokes a scarce development and availability of therapeutic alternatives appropriated to this subpopulation. In the situation of a therapeutic necessity whose treatment is not approved or available in the market, the manipulation of medicines intended for adults or their use off-label seems to be the only way to overcome the absence of marketed drugs and cover the needs of infants. These practices are not prohibited and considering that there are no formal and consensual orientations about prescription and formulations, these are frequently set up on background knowledge from physicians and pharmacists and personal clinical experience, exposing newborns to potential problems of therapeutic inefficacy, stability, toxicity, formulations not age-appropriated, among others.

For decades excipients were considered pharmacologically inactive substances, or with reduced toxicity, acting as mere vehicles, helping the active substance in solubility and stability matters. However, cases of severe adverse reactions, morbidities, and even deaths of newborns, determined that the excipient's properties or quantities presented in medicines were harmful to this subpopulation, and that the administration of medicines designed for adults in the paediatric population was not adequate. Additionally, dosage form design and the route of administration selected become relevant aspects during formulation, since newborns cannot swallow the drugs specially designed for adults and the volume for parenteral administration could be inadequate for this paediatric subpopulation.

The recognition of the safety risks to which newborns were being exposed, and the limited scientific evidence available on their exposure to excipients, promoted the development of a set of initiatives and investigational studies, as the SEEN project and the STEP Database, aiming at informing and allowing the development of safer and age-appropriate paediatric formulations. Other studies also revealed the necessity of the development of pharmaceutical dosage forms appropriated to the newborns, as sustained-release liquid suspensions, tablets with reduced size, among others. However, neonatology is still an area where the therapeutic is mostly casuistic, being potentially necessary dedicate attention at a regulatory level, due to inherent safety risks on the use of medicines in this paediatric population. For this reason, the regulatory approaches in force in the United States of America and in Europe were analysed, which allowed highlight which measures can be created to develop and provide better excipients and formulations in neonatology.

Keywords: neonatology, formulations, excipients, *off-label* use.

## **Agradecimentos**

Expresso o meu agradecimento aos que contribuíram, me apoiaram e incentivaram durante todo o processo de elaboração desta dissertação.

Ao Professor Doutor António Almeida, orientador da minha dissertação, por me possibilitar o desenvolvimento de um trabalho no contexto regulamentar, tal como ambicionava desde o ingresso no Mestrado de Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde. Os meus agradecimentos pela sua orientação, ensinamentos técnicos e científicos e ainda pela sua positividade e motivação, que tornaram possível o desenvolvimento desta dissertação num momento, para mim, tão exigente.

À Dra. Dinah Duarte, por todo o seu interesse, conselhos, correções e conhecimento transmitido desde o primeiro dia, imprescindíveis para a concretização da dissertação e cruciais na vida profissional.

Toda a demonstração de interesse e tempo disponibilizado, um requisito precioso nos dias que correm, para me orientarem e providenciarem o melhor conhecimento possível, faz-me acreditar que não poderia ter, do meu lado, melhores profissionais a acompanharem-me neste desafio.

Adicionalmente, agradeço à minha família, pelos sacrifícios em tornarem possível o meu percurso até aqui, pela paciência e apoio incondicional.



## Índice Geral

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Índice Geral.....	ix
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas.....	xiii
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Os recém-nascidos e suas características.....</b>	<b>3</b>
2.1. Recém-nascidos prematuros.....	3
2.2. Recém-nascidos de termo.....	5
2.3. Farmacologia dos recém-nascidos.....	6
2.3.1. Farmacocinética.....	7
2.3.2. Farmacodinâmica.....	13
2.3.3. O caso do paracetamol nos recém-nascidos.....	13
<b>3. O uso <i>off-label</i>.....</b>	<b>14</b>
3.1. Conscientização do uso <i>off-label</i> pelas Agências Regulamentares dos Estados Unidos da América e da União Europeia.....	16
3.1.1. EUA.....	16
3.1.2. UE.....	18
<b>4. A formulação.....</b>	<b>19</b>
4.1. Fatores que podem afetar a qualidade e segurança das formulações.....	20
4.2. A preparação de manipulados.....	22
4.2.1. A presença de erros de medicação.....	22
4.2.2. Orientações de apoio aos profissionais de saúde durante a manipulação de formas farmacêuticas.....	26
4.2.3. Abordagem legislativa referente à manipulação de medicamentos em Portugal ...	27
<b>5. Os excipientes.....</b>	<b>29</b>
5.1. Origem e história.....	29
5.2. O papel dos excipientes nas formulações medicamentosas e a sua classificação.....	30
5.3. O impacto dos excipientes no sistema fisiológico dos recém-nascidos.....	34
<b>6. Reações adversas farmacológicas nos recém-nascidos.....</b>	<b>36</b>
6.1. Acidentes históricos.....	36
6.2. O panorama atual.....	38

<b>7. As abordagens Regulamentares dos Estados Unidos da América e da União Europeia.</b>	<b>42</b>
7.1. Evolução regulamentar .....	42
7.1.1. EUA .....	42
7.1.2. UE .....	43
7.2. O processo de aprovação de pedidos de introdução de medicamentos no mercado e os planos de investigação pediátrica .....	44
7.2.1. EUA .....	44
7.2.2. UE .....	47
7.3. Mecanismo de aprovação de excipientes e a escolha para as formulações .....	50
7.3.1. EUA .....	51
7.3.2. UE .....	52
7.4. Considerações de apoio relativo às formulações: sistemas fisiológicos e PK, formas farmacêuticas, vias de administração e dosagens apropriadas .....	53
7.4.1. EUA .....	53
7.4.2. UE .....	54
7.5. Considerações e apoio relativo aos excipientes das formulações pediátricas .....	70
7.5.1. EUA .....	70
7.5.2. UE .....	71
7.6. Abordagens regulamentares comuns pela Conferência Internacional da Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano .....	77
<b>8. Mapeamento de outros avanços para o desenvolvimento de formulações mais seguras e adequadas em neonatologia</b> .....	<b>78</b>
8.1. Melhores formulações .....	78
8.1.1. Formas farmacêuticas orais sólidas .....	79
8.1.2. Formas farmacêuticas orais líquidas .....	80
8.1.3. A administração intravenosa .....	80
8.1.4. A administração pulmonar .....	80
8.1.5. A palatabilidade .....	80
8.2. Melhores excipientes .....	81
8.2.1. Estudo Europeu de Exposição de Recém-nascidos a Excipientes .....	81
8.2.2. Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria .....	82
8.2.3. Exposição Segura a Excipientes em Recém-nascidos e Crianças Pequenas .....	82
8.2.4. Abordagens adicionais .....	83
<b>9. Considerações finais</b> .....	<b>84</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>86</b>

## **Índice de Figuras**

<b>FIGURA 1.</b> FATORES COM IMPACTO NA QUALIDADE E SEGURANÇA DAS FORMULAÇÕES MEDICAMENTOSAS. ADAPTADO DE O'BRIEN, 2019; GHULAM 2007. <sup>(28,45)</sup> .....	21
<b>FIGURA 2.</b> DIAGRAMA DE AUXÍLIO À DECISÃO DE NECESSIDADE DE ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS ADICIONAIS NA AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DOS EXCIPIENTES PARA FORMULAÇÕES PEDIÁTRICAS. ADAPTADO DE EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014. <sup>(10)</sup> .....	76

## Índice de Tabelas

<b>TABELA 1.</b> RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS RELATIVAMENTE À VARIÁVEL FARMACOCINÉTICA ABSORÇÃO. ADAPTADO DE EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; ALLEGAERT, 2018. <sup>(3,14)</sup> .....	7
<b>TABELA 2.</b> RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS RELATIVAMENTE À VARIÁVEL FARMACOCINÉTICA DISTRIBUIÇÃO. ADAPTADO DE EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; ALLEGAERT, 2018. <sup>(3,14)</sup> .....	8
<b>TABELA 3.</b> RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS RELATIVAMENTE ÀS VARIÁVEIS FARMACOCINÉTICAS METABOLISMO E EXCREÇÃO. ADAPTADO DE EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; ALLEGAERT, 2018. <sup>(3,14)</sup> .....	10
<b>TABELA 4.</b> SUBSTÂNCIAS NÃO AUTORIZADAS PARA UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTOS MANIPULADOS. ADAPTADO DE MINISTÉRIO DA SAÚDE – INFARMED; 2015 <sup>(63)</sup> .....	28
<b>TABELA 5.</b> CLASSIFICAÇÃO DE EXCIPIENTES QUANTO À SUA FUNÇÃO NAS FORMAS FARMACÊUTICAS E EXEMPLOS. ADAPTADO DE KAR, 2019; PIFFERI, 2003. <sup>(66,67)</sup> .....	31
<b>TABELA 6.</b> PRINCIPAIS EVENTOS HISTÓRICOS DE REAÇÕES ADVERSAS FARMACOLÓGICAS NOS RECÉM-NASCIDOS E RESPECTIVO MECANISMO ENVOLVIDO. ADAPTADO DE ALLEGAERT, 2018; CHOONARA, 2002; OSTERBERG, 2011; VALEUR, 2018; SHEHAB, 2009; GOLIGHTLY, 1988; BALISTRERI, 1986; PILAPIL, 1966. <sup>(14,17,30–32,69,72,73)</sup> .....	37
<b>TABELA 7.</b> ESTRUTURA DETALHADA DOS PLANOS DE DESENVOLVIMENTO PEDIÁTRICO REQUERIDOS PELA FDA E EMA. ADAPTADO DE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020; COMISSÃO EUROPEIA, 2014. <sup>(86,93)</sup> .....	48
<b>TABELA 8.</b> FORMAS FARMACÊUTICAS E RESPECTIVAS VANTAGENS, DESVANTAGENS, LIMITAÇÕES E CARACTERÍSTICAS NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA. ADAPTADO DE EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014. <sup>(3,10)</sup> .....	58

## Lista de abreviaturas

- ADH** – Álcool desidrogenases;
- AIM** – Autorização de Introdução no Mercado;
- BPCA** – do inglês “*Best Pharmaceutical for Children Act*”;
- CDER** – Centro de investigação e avaliação de medicamentos (do inglês “*Center for Drug Evaluation and Research*”);
- CE** – Comissão Europeia;
- CHMP** – Comité dos Medicamentos para Uso Humano (do inglês “*Committee for Medicinal Products for Human Use*”);
- CYP** – Citocromo P450 (do inglês “*Cytochrome P450*”);
- EDQM** – Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (do inglês “*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*”);
- ELBW** - Peso ao nascimento extremamente baixo (do inglês “*Extremely Low Birth-Weight*”);
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês “*European Medicines Agency*”);
- EUA** – Estados Unidos da América;
- FDA** – do inglês “*Food and Drug Administration*”;
- FGP** – Formulário Galénico Português;
- FI** – Folheto Informativo;
- FP** – Farmacopeia Portuguesa;
- GRAS** – Substâncias Geralmente Reconhecidas como Seguras (do inglês “*Generally Recognized as Safe*”);
- HIV** – Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês “*Human Immunodeficiency Virus*”);
- ICH** – Conselho Internacional da Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (do inglês “*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*”);
- IID** – Base de Dados de Ingredientes Inativos (do inglês “*Inactive Ingredient Database*”);
- iPSP** – Plano de Estudo Pediátrico Inicial (do inglês “*initial Pediatric Study Plan*”);
- IRB** – do inglês “*Institutional Review Boards*”;
- JP** – Farmacopeia Japonesa (do inglês “*Japanese Pharmacopoeia*”);
- LBW** – Peso ao nascimento baixo (do inglês “*Low Birth-Weight*”);
- NAPQI** – N-acetil-p-benzoquinoneimina;
- NF** – Formulário Nacional (do inglês “*National Formulary*”);
- NIH** – Instituto Nacional de Saúde (do inglês “*National Institute of Health*”);
- OMS** – Organização Mundial de Saúde;
- PD** – Farmacodinâmica (do inglês “*Pharmacodynamics*”);

**PDCO** – Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos (do inglês “*Paediatric Committee*”);

**Ph. Eur.** – Farmacopeia Europeia (do inglês “*European Pharmacopoeia*”);

**PIP** – Plano de Investigação Pediátrica (do inglês “*Paediatric Investigation Plan*”);

**PK** – Farmacocinética (do inglês “*Pharmacokinetics*”);

**PREA** – do inglês “*Pediatric Research Equity Act*”;

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento;

**SEEN** – Exposição segura a excipientes nos recém-nascidos (do inglês “*Safe Excipient Exposure in Neonates and Small Children*”);

**SNC** – Sistema Nervoso Central;

**STEP** – Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria (do inglês “*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*”);

**TGF** – Taxa de Filtração Glomerular;

**UE** – União Europeia;

**USP** - Farmacopeia dos Estados Unidos (do inglês “*United States Pharmacopoeia*”);

**VLBW** – Peso ao nascimento muito baixo (do inglês “*Very Low Birth-Weight*”);

**WoE** – do inglês “*Weight of Evidence*”.

## 1. Introdução

Os medicamentos possuem um papel extremamente importante na saúde e melhoria de qualidade de vida da população, especialmente dos grupos etários mais vulneráveis, como os recém-nascidos.<sup>(1)</sup> Estes são definidos como um grupo de lactentes até aos 28 dias de idade após o nascimento, incluindo os recém-nascidos prematuros e de termo.<sup>(2,3)</sup> Expostos a um ambiente diferente ao do seu desenvolvimento intrauterino, apresentam-se vulneráveis, e por vezes, com a necessidade de cuidados especiais, pelo que as intervenções cirúrgicas e tratamentos médicos com base na farmacoterapia são relevantes na redução da mortalidade e melhoria do estado de saúde destes indivíduos.<sup>(2,4)</sup> A administração de medicamentos nesta faixa etária depende assim da patologia associada, da idade gestacional e das evidências científicas e alternativas terapêuticas disponíveis/autorizadas no mercado.<sup>(1)</sup>

Os lactentes, após o nascimento, apresentam condições fisiológicas específicas, devido ao desenvolvimento dos seus sistemas fisiológicos e maturidade dos órgãos ainda não se encontrarem totalmente desenvolvidos e funcionais.<sup>(3,4)</sup> Por esta razão, e por questões económicas, nem sempre os recém-nascidos são incluídos nos ensaios clínicos, o que leva à disponibilização limitada de alternativas terapêuticas para esta faixa etária.<sup>(5)</sup> A prescrição de um medicamento deve ser precisa, segura e eficaz. Contudo, nem sempre é possível a conjugação de todos estes fatores na prescrição para recém-nascidos, devido à escassa evidência científica e fontes de informação disponíveis aos profissionais de saúde, e ainda às limitadas alternativas terapêuticas aprovadas especificamente para esta subpopulação pediátrica. Esta situação origina a necessidade de manipular especialidades farmacêuticas destinadas a outras faixas etárias, particularmente para adultos, e até mesmo o uso de medicamentos em condições *off-label*. Nestas circunstâncias, os recém-nascidos acabam por receber doses desajustadas, isto é, ineficazes ou mesmo prejudiciais ao seu estado de saúde, sendo que nem sempre a formulação farmacêutica é a mais adequada à idade. Assim, a extrapolação de doses com base em dados obtidos em adultos ou tendo por base a proporção dose por peso ou por área corporal nem sempre é a mais apropriada. Por apresentarem uma farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) diferentes das dos adultos, é necessário ter em conta os sistemas fisiológicos envolvidos e respetivo grau de imaturidade.<sup>(2,6)</sup>

Os diversos acidentes que têm sido descritos com formulações medicamentosas em recém-nascidos revelaram que os excipientes são potenciais causadores de tais adversidades, evidenciando que não são substâncias completamente inativas e que a sua inclusão nos medicamentos, quer pelas suas propriedades qualitativas ou por questões de quantidade, necessita de ser avaliada.<sup>(7,8)</sup> Atualmente, a maioria dos medicamentos administrados aos recém-nascidos possuem excipientes, pois é quase impossível formular sem recorrer a estas substâncias.<sup>(8)</sup> Adicionalmente, apesar de a utilização de excipientes em medicamentos ser indiscutível, quer para o fabrico quer para o desempenho, estabilidade e biodisponibilidade, o perfil de segurança e doses adequadas aos lactentes são ainda pouco conhecidos, sabendo-se já que não são comparáveis aos dos adultos por possuírem um elevado risco toxicológico, como é o caso do etanol, do propilenoglicol, do álcool benzílico, entre outros. No entanto, estas situações nem sempre são tidas em consideração aquando da manipulação de medicamentos ou utilização em condições *off-label*, acabando por se administrar doses de excipientes muito superio-

res às adequadas aos sistemas fisiológicos dos recém-nascidos.<sup>(9)</sup> Da igual modo, e relativamente à mesma forma farmacêutica, os lactentes são incapazes de deglutir formas sólidas de tamanhos convencionais e os volumes utilizados em administração parentérica têm de ser reduzidos, pelo que o delineamento das especialidades farmacêuticas e todas as condições e fatores associados à manipulação de medicamentos devem também de ser adequados à população de recém-nascidos.<sup>(10)</sup>

A manipulação de medicamentos e a sua utilização em condições *off-label* potencializou o aparecimento das reações adversas, permitindo reconhecer a importância da composição qualitativa e quantitativa dos medicamentos, particularmente dos excipientes, e a sua relevância na utilização em neonatologia. Desta forma, realça-se a importância de investigar e disponibilizar informação relativa às formas farmacêuticas e doses de excipientes adequadas a esta subpopulação pediátrica, e ainda ao desenvolvimento e disponibilização no mercado de formulações pediátricas seguras e adequadas à faixa etária em causa.

Tendo em conta que a verificação desta situação surgiu na primeira metade do século 20, pretende-se com o presente trabalho mapear as iniciativas e avanços já desenvolvidos e implementados para uma redução da exposição dos recém-nascidos a situações de risco, e na criação de formulações mais seguras e adequadas à área de neonatologia, tanto por parte das agências reguladoras como pela comunidade científica. Adicionalmente, efetuar-se-á uma análise das diferentes abordagens regulamentares existentes tanto nos Estados Unidos da América (EUA) como na União Europeia (UE) no que diz respeito à utilização adequada de medicamentos em neonatologia, incluindo a escolha e utilização de excipientes e formulações para esta subpopulação pediátrica.

## 2. Os recém-nascidos e suas características

A subpopulação pediátrica de recém-nascidos torna-se um grupo altamente vulnerável assim que é exposta a um ambiente diferente ao que estava habituado durante o seu desenvolvimento. O grau de maturação dos seus órgãos e sistemas metabólicos é ainda pouco desenvolvido e com diferenças bastantes significativas comparativamente ao dos adultos, encontrando-se no período das mais dramáticas alterações fisiológicas que ocorrem durante a vida humana.<sup>(4)</sup>

O período pós-natal é um momento de adaptação da vida intrauterina para a vida extrauterina, sendo um processo dinâmico, que não ocorre de um momento para o outro. Assim, o conhecimento de muitos aspetos da fisiologia de adultos e até mesmo de crianças acaba por não ser muito útil para a compreensão da fisiologia dos recém-nascidos. Para além da fisiologia dos recém-nascidos diferir da das crianças mais velhas e dos adultos, o desenvolvimento de cada um altera-se ao longo de uma escala de tempo de horas e dias, possuindo cada recém-nascido uma taxa própria de desenvolvimento pelo que, conseqüentemente, esta população apresenta uma intra-variabilidade em termos de desenvolvimento.<sup>(11)</sup> Ao contrário da população adulta, o comportamento e desenvolvimento dos sistemas de órgãos é imprevisível nos recém-nascidos, sendo incerto se a maturação de certo sistema se vai finalizar ao segundo dia após o nascimento ou ao quinto. Desta forma, definir e classificar os recém-nascidos é um processo complexo, sendo que diferentes termos são usados para definir métricas clínicas ou retratar maturações. Uma vez que a idade pós concecional nem sempre é de fácil determinação, usa-se normalmente o conceito de idade pós-menstrual na prática clínica pelo conhecimento do último período menstrual. Assim, a conjugação do primeiro dia do último período menstrual, a exame física da mãe, a ecografia pré-natal e o historial da reprodução assistida permitem determinar a idade gestacional.<sup>(12)</sup>

O *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population* (Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) apresenta os seguinte grupos etários em Pediatria, em relação às respetivas fases de desenvolvimento:<sup>(3)</sup>

- Recém-nascido prematuro;
- Recém-nascido de termo (0 - 27 dias);
- Lactentes e crianças pequenas (28 dias - 23 meses);
- Crianças (2 - 11 anos);
- Adolescentes (12 - 16 ou 18 anos).

### 2.1. Recém-nascidos prematuros

O termo de recém-nascido prematuro é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como todos os nascimentos antes das 37 semanas completas de gestação ou menos do que 259 dias desde o primeiro dia em que a mulher teve o seu último período menstrual. A classificação como prematuro pode ser ainda subdividida de acordo com a sua idade gestacional:<sup>(13)</sup>

- Extremamente (<28 semanas);

- Muito (28 a 32 semanas);
- Moderado a tardio (32 a <37 semanas);
- Tardio (34 a 37 semanas de gestação).

São definidos como prematuros devido a ainda não terem atingido o nível de desenvolvimento fetal que geralmente permite a vida fora do útero, sendo a prematuridade o fator singular mais importante na determinação de um resultado adverso em termos de sobrevivência e qualidade de vida. O feto humano normal completa o desenvolvimento dos seus sistemas de órgãos entre as 34 e as 37 semanas, atingindo a maturidade adequada no final deste período, sendo que um dos principais órgãos afetados pelo nascimento prematuro é o pulmão. A esta subpopulação também pode ser aplicada uma classificação de acordo com o peso de nascimento:<sup>(14)</sup>

- Peso ao nascimento baixo (LBW): 1501–2500g;
- Peso ao nascimento muito baixo (VLBW): 1001–1500g;
- Peso ao nascimento extremamente baixo (ELBW): <1000g.

Devido ao aumento de sobrevivência de recém-nascidos prematuros e de baixo peso, o termo “Peso incrivelmente baixo” tem sido empregue quando se pretende referir a recém-nascidos com um peso inferior a 750g.<sup>(14)</sup>

A sobrevivência durante os primeiros dias após o nascimento foi melhorando em virtude dos avanços científicos alcançados nos cuidados desta população vulnerável. Com a possibilidade de se desenvolverem riscos associados ao comprometimento do desenvolvimento neuronal e de outros sistemas fisiológicos, diversas evidências apontam que o meio ambiente tem um grande impacto no desenvolvimento adequado dos mesmos. Fatores como a luz, intervenções dolorosas, ruído, stress, ciclos de sono-vigília interrompidos por procedimentos de enfermagem, nutrição intravenosa contínua (sem picos glicémicos intermitentes derivados da alimentação normal e ingestão materna) e flutuações na oferta de oxigénio e dióxido de carbono podem interferir com o desenvolvimento normal do cérebro dos lactentes. Um problema comum a todos os recém-nascidos prematuros é a baixa capacidade de manter a temperatura corporal devido ao reduzido armazenamento de glicogénio e da baixa espessura da pele, associada ainda à incapacidade de arrefrio. Assim, o objetivo principal de uma intervenção num recém-nascido prematuro é evitar a perda de calor cobrindo o mesmo, de modo a manter-se com uma temperatura corporal entre os 36,5°C e 37,5°C, auxiliando-se desta forma na diminuição do consumo de glucose e redução risco de hipoglicemia. O recém-nascido prematuro possui normalmente um sistema respiratório com o desenvolvimento ainda incompleto, com pulmões morfológicamente imaturos e com escassez de surfactante. Nestes casos, pode ser necessária a ventilação mecânica e a administração endotraqueal de surfactante pulmonar exógeno. Infecções resultantes das defesas imunológicas reduzidas, em combinação com uma imaturidade pulmonar e cerebral, podem aumentar o risco de, posteriormente, surgir uma incapacidade física ou distúrbio psicológico. Relativamente ao sistema digestivo, este ainda não se encontra totalmente desenvolvido nos primeiros dias de vida, pelo que o prematuro não se encontra totalmente apto para receber uma alimentação entérica. Realça-se assim a importância da supervisão dos primeiros sinais de intolerância gastrointestinal, como por exemplo, o aumento do volume ou coloração biliar de aspirados gástricos ou inchaço abdominal. Os re-

cém-nascidos menos desenvolvidos requerem nutrição parentérica para que se possam fornecer nutrientes e calorias apropriadas ao seu crescimento. Esta prática requer um cateter central permanente, o que leva a um aumento do risco de infecção.<sup>(14)</sup> Por último, os recém-nascidos muito e extremamente prematuros apresentam valores de taxa de filtração glomerular (TFG) reduzidos ao nascimento e um padrão lento de desenvolvimento deste sistema, devido à maturidade do rim não ser atingida antes das 34-35 semanas de idade pós-menstrual.<sup>(14,15)</sup>

## 2.2. Recém-nascidos de termo

Os recém-nascidos de termo também apresentam funções fisiológicas ainda imaturas ao nascimento, apesar de uma menor imaturidade quando comparado com os prematuros. A adaptação do sistema cardiorrespiratório atinge as alterações mais proeminentes durante e após o nascimento. Adicionalmente, a complexidade dos processos de adaptação anatómicos e funcionais podem impedir uma transição suave para a vida extrauterina, o que pode ainda ser agravado por defeitos cardíacos estruturais congênitos ou quaisquer outras condições que afetem a maturação fisiológica. Um sistema adequadamente funcional é fundamental na manutenção da fisiologia (perfusão cerebral, fluxo sanguíneo renal) e manutenção da função de outros sistemas como o metabolismo hepático e a excreção renal. O transporte de substâncias pela barreira hematoencefálica, tanto por difusão passiva como por transporte ativo, está relacionada com a idade e aquela encontra-se submetida a alterações de maturação contantes nos recém-nascidos, pelo que pode contribuir significativamente para uma distribuição alterada de substâncias no sistema nervoso central (SNC). No que diz respeito aos rins e função renal, a maturação da filtração glomerular ocorre mais cedo do que a função tubular, no entanto ambas dependem da idade do indivíduo. Devido à alta resistência vascular renal e baixa pressão sanguínea no útero, a TFG é significativamente reduzida durante o desenvolvimento fetal. Devido às funções hemodinâmicas durante e após o parto, a TFG aumenta rapidamente nas primeiras duas semanas de vida, aumentando de forma lenta posteriormente, até atingir os valores de referência de adulto aos 1-2 anos de idade. Os túbulos renais são significativamente imaturos logo após o nascimento, apresentando tanto uma imaturidade funcional como anatómica, baixo fluxo sanguíneo peritubular, reduzida concentração de urina e baixos valores de pH da mesma, sendo que a maturação ocorre de forma mais prolongada que a da TFG. A nível hepático, o fluxo sanguíneo, a ligação de proteínas plasmáticas e a depuração intrínseca sofrem alterações significativas após o nascimento. Os sistemas microssomais enzimáticos, responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos, encontram-se presentes ao nascimento e as suas atividades aumentam com o avanço da idade. Os dados relativos à maturação do sistema gastrointestinal são ainda limitados, no entanto sabe-se que fatores como o pH gástrico e intestinal, a motilidade ou perfusão sanguínea podem ser ainda reduzidos ou imaturos nos recém-nascidos. Adicionalmente, a maturação lenta de enzimas e transportadores do sistema gastrointestinal e as reduções de altura das microvilosidades podem surgir devido a um reduzido fluxo sanguíneo, patologias associadas ou mesmo aquando da presença de nutrição parentérica.<sup>(15)</sup>

O crescimento e o desenvolvimento humano consistem assim numa sequência de eventos fisiológicos que ligam o crescimento somático à maturação dos sistemas de órgãos. Ao

longo da vida pediátrica, o tamanho e a função dos órgãos sofre modificações, assim como a composição corporal, a fisiopatologia e, conseqüentemente, a função celular. Quando consideramos estas alterações fisiológicas, e a variabilidade subsequente nas respectivas características, deve-se estar ciente de que as mudanças para finalização do desenvolvimento da fisiologia são mais proeminentes nos recém-nascidos e lactentes do que em idades mais avançadas. Isto pode-se verificar pelas alterações de peso nos primeiros momentos de vida: há uma redução inicial de 6 a 12% do peso ao nascer, um aumento subsequente de 50% nas primeiras 6 semanas de vida pós-natal e a duplicação do mesmo nos primeiros 3-4 meses de vida, o que resulta, no final da infância, num peso três vezes superior ao inicial. Estes comportamentos fisiológicos de finalização de desenvolvimento são ainda afetados por diversificados fatores como o arrefecimento do corpo, oxigenação por membrana extracorpórea ou farmacoterapia utilizada, processos fisiopatológicos ou comorbilidades existentes, como a asfixia perinatal, cardiopatia, sepsis ou insuficiência renal. Todas estas mudanças, tanto de maturação como fisiopatológicas, resultam numa extensa variabilidade nos primeiros meses de vida, e daqui resulta o facto de a farmacoterapia dos recém-nascidos ter de ser tão diversa quanto a mesma subpopulação pediátrica.<sup>(14)</sup> Para além do curto tempo de vida que ainda apresentam, tamanho, peso e subdesenvolvimento fisiológico, são inúmeros os desafios farmacêuticos no que diz respeito à procura da formulação e dosagem mais adequadas para tratar uma determinada patologia presente nos recém-nascidos. Quanto menor a idade gestacional no momento do nascimento, menor é a probabilidade de o lactente apresentar órgãos completamente desenvolvidos, o que acarretará mais desafios.

### 2.3. Farmacologia dos recém-nascidos

O objetivo da administração de um determinado fármaco é a obtenção de um efeito terapêutico, como uma anestesia, um relaxamento muscular, evitando quaisquer efeitos desproporcionais ou indesejáveis, como um curto tempo de anestesia, hipotensão ou toxicidade. A farmacologia clínica visa prever os efeitos específicos, incluindo os indesejáveis, do medicamento com base na PK e na PD. A PK, constituída pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção, estima a relação entre a concentração de um fármaco num determinado local específico, como o plasma, e o tempo decorrido, com o objetivo de determinar “o que o organismo faz ao medicamento”. A PD prevê a relação entre a concentração do fármaco e os seus efeitos, com o objetivo de entender “o que o medicamento faz ao organismo”. Estes princípios de farmacologia clínica são aplicáveis a todas as faixas etárias, no entanto as características específicas dos recém-nascidos requerem uma abordagem mais focada nesta população durante o desenvolvimento farmacêutico. O conhecimento das alterações que vão ocorrendo nos recém-nascidos auxilia tanto na diferenciação de doses e regimes de administração apropriados a esta população, como na deteção de diferenças de biodisponibilidade, evitando-se novas tragédias como a síndrome do bebé cinzento (toxicidade ao cloranfenicol) e da respiração ofegante dos lactentes (toxicidade ao álcool benzílico).<sup>(16,17)</sup> As alterações que ocorrem no desenvolvimento de todos os sistemas fisiológicos podem afetar a PK. Para além disso, alguns tecidos podem ser mais sensíveis aos efeitos farmacológicos nos primeiros dias de vida do que outros, independentemente da concentração ou exposição ao fármaco, o que irá afetar a PD. Um exemplo desta vulnerabilidade é a exposição à dexametasona, que pode provocar

dano no crescimento cerebral e, conseqüentemente, levar à paralisia cerebral, ou a exposição de recém-nascidos prematuros a compostos nefrotóxicos durante a neurogênese, que provoca uma redução no número de glomérulos.<sup>(16)</sup> Assim, a imaturidade funcional dos processos fisiológicos e da função dos órgãos proporciona uma PK e uma PD alterada, levando a ineficácia ou redução de segurança e eficácia dos medicamentos nos recém-nascidos.

### 2.3.1. Farmacocinética

#### — Absorção e vias de administração

A absorção de um medicamento é afetada pela idade, formulação, dose ou via de administração, bem como pela possível interação entre a substância ativa e outros medicamentos, ou mesmo com alimentos. Alterações no trato gastrointestinal e na pele podem alterar significativamente a proporção e extensão da biodisponibilidade. Os recém-nascidos apresentam um pH gástrico relativamente elevado, superior a 4, o que numa administração por via oral pode levar a um aumento da biodisponibilidade de compostos ácido-lábeis, como a penicilina G, e uma diminuição da biodisponibilidade de ácidos fracos, como o fenobarbital.<sup>(14)</sup> A maturação da motilidade intestinal ocorre ainda durante o início da infância, havendo, portanto, algumas alterações a nível do fluxo sanguíneo esplâncnico.<sup>(3)</sup> Adicionalmente, apesar da velocidade do esvaziamento gástrico depender do composto, sendo mais rápido por exemplo para o leite materno ou para formulações extensas de hidrolisados, a taxa de absorção é mais lenta em recém-nascidos.<sup>(14)</sup> Relativamente à mucosa bucal, é ainda limitada a informação referente às alterações do desenvolvimento, no entanto a permeabilidade da mucosa de doentes pediátricos poderá ser maior quando comparada com a dos adultos. No que diz respeito à administração de medicamentos por via intramuscular, existem evidências de uma redução do fluxo sanguíneo muscular e de contrações nos lactentes, contudo a absorção pode ser aumentada pelo grande fornecimento de capilares sanguíneos, de modo que a absorção intramuscular pode ser maior em recém-nascidos. Numa administração tópica, a epiderme dos recém-nascidos é fina e, durante a infância, apresenta maior perfusão e hidratação do que nos adultos. Uma vez que a defecação nos lactentes não é controlada, a administração pela via retal pode apresentar uma biodisponibilidade variável. Por fim, a via de administração nasal é caracterizada por apresentar uma absorção significativa das substâncias ativas quando o objetivo é um efeito local, o que pode levar a efeitos adversos sistémicos, sendo que a congestão nasal e possíveis secreções podem ainda influenciar a absorção.<sup>(3)</sup>

*Tabela 1. Resumo das principais características dos recém-nascidos relativamente à variável farmacocinética absorção. Adaptado de European Medicines Agency, 2006; Allegaert, 2018. <sup>(3,14)</sup>*

<b><i>Absorção - Principais características dos recém-nascidos</i></b>
<i>Elevada biodisponibilidade gastrointestinal para compostos ácido-lábeis;</i>
<i>Reduzida biodisponibilidade gastrointestinal para ácidos fracos;</i>
<i>Taxa de absorção gastrointestinal lenta;</i>
<i>Maior permeabilidade da mucosa bucal;</i>
<i>Absorção intramuscular aumentada pelo grande fornecimento de capilares sanguíneos;</i>

### **Absorção - Principais características dos recém-nascidos**

*Elevada perfusão e hidratação epidérmica;*

*Via retal com biodisponibilidade variável, devido a defecação não controlada;*

*Absorção nasal significativa de substâncias ativas de ação local.*

#### — Distribuição

A distribuição de um determinado fármaco é influenciada pela composição corporal, fluxo sanguíneo sistêmico e local, ligação às proteínas plasmáticas, bem como pela permeabilidade das membranas associada a estados de doença.<sup>(14)</sup> A barreira hematoencefálica é considerada imatura na infância, no entanto a informação disponível sobre a sua maturação é ainda limitada. Como verificado anteriormente, a composição corporal na primeira infância muda de forma contínua e rápida, resultando numa proporção da água e gordura corporal total dependente da idade. A proporção de água corporal é mais elevada nas primeiras semanas de vida, diminuindo posteriormente de forma gradual, enquanto que a proporção de gordura corporal é reduzida, especialmente em recém-nascidos prematuros, atingindo a proporção máxima por volta do primeiro ano de idade. No caso das substâncias hidrofílicas, como os aminoglicosídeos, o volume de distribuição em recém-nascidos é maior e, em contrapartida, as substâncias solúveis em gordura, como o diazepam, um volume distribuição menor, sendo superior em lactentes mais velhos e crianças. A quantidade e o tipo de proteínas plasmáticas circulantes influenciam não só a disposição do medicamento, mas também a ação do mesmo, uma vez que apenas a fração do fármaco não ligada pode ser distribuída no corpo e produzir um efeito farmacológico. A quantidade e composição do conjunto fármaco-proteína altera-se gradualmente durante a infância, sendo que os recém-nascidos normalmente apresentam proporções reduzidas de ligação às proteínas, o que permite verificar uma grande proporção de conjuntos fármaco-proteína na forma livre e ativa distribuídos no plasma. Durante o período logo após o nascimento, as substâncias que competem com a bilirrubina pela ligação à albumina, como os ácidos gordos livres, podem também afetar ou ser afetadas pela ligação fármaco-proteína.<sup>(3)(14)</sup> As implicações clínicas das alterações na ligação das proteínas ao fármaco apresentam maior relevância para os fármacos que possuem maior afinidade para se ligarem a determinada proteína e um índice terapêutico estreito.<sup>(14)</sup>

*Tabela 2. Resumo das principais características dos recém-nascidos relativamente à variável farmacocinética distribuição. Adaptado de European Medicines Agency, 2006; Allegaert, 2018.<sup>(3,14)</sup>*

### **Distribuição - Principais características dos recém-nascidos**

*Elevado volume de distribuição para substâncias hidrofílicas;*

*Menor volume de distribuição para compostos solúveis em gordura do que em lactentes;*

*Reduzida ligação às proteínas.*

— Metabolismo e Excreção

O principal local para o metabolismo dos fármacos é o fígado, envolvendo reações de fase 1, como a oxidação e redução, e reações de fase 2, como conjugação com o ácido glucurónico e sulfatação.<sup>(3)</sup> No entanto, também outros órgãos como os rins, intestinos, pulmões, pele e cérebro podem apresentar esta capacidade.<sup>(14)</sup> O metabolismo converte compostos solúveis em gordura em compostos com maior solubilidade em água, para posterior eliminação pela urina ou pela bÍlis. De forma geral, a depuração hepática é maior em crianças do que em adultos, exigindo doses mais elevadas por kg de peso corporal. A principal via para as reações de fase 1 é a oxidação pelas enzimas dependentes do citocromo P450 (CYP450), no entanto estas enzimas encontram-se geralmente imaturas ao nascimento, atingindo valores máximos apenas por volta dos 2 anos de idade. As diferentes famílias de enzimas CYP finalizam o seu desenvolvimento em taxas diferentes de tempo o que pode levar a uma variação interindividual, entre as diferentes faixas etárias, significativa. Relativamente à fase 2, são várias e diversificadas as enzimas que estão envolvidas nestas reações e que também se desenvolvem em taxas de tempo diferentes, o que pode causar uma variação considerável no metabolismo de certas substâncias durante a infância, tanto qualitativa quanto quantitativamente. Os recém-nascidos não são capazes de conjugar o ácido benzoico de forma eficiente, acabando por a substância se acumular e causar toxicidade, provocando assim problemas no uso do álcool benzílico como excipiente em formulações farmacológicas para esta faixa etária.<sup>(3)</sup> De uma forma geral, o metabolismo dos medicamentos nos recém-nascidos é baixo e a atividade fenotípica das enzimas metabolizadoras de fármacos é considerada a principal adjuvante nas diferenças PKs entre lactentes, crianças e adultos. A variação na depuração metabólica fenotípica é baseada em fatores constitucionais, ambientais e genéticos. Na primeira infância, a variação reflete a ontogenia, mas outras covariáveis também se podem tornar relevantes, não excluindo o facto de existir uma extensa variabilidade interindividual dentro da subpopulação pediátrica de recém-nascidos. Tanto o metabolismo como a excreção possuem uma maturação baseada na ontogenia, no entanto o padrão de maturação dos processos individuais de depuração hepática e renal são diferentes. Em suma, as profundas alterações de maturação da atividade das enzimas metabolizadoras de fármacos têm impacto na depuração destes últimos, no seu efeito e no risco de provocarem reações indesejáveis. As evidências disponíveis demonstram que as isoenzimas metabolizadoras hepáticas podem ser categorizadas em três classes, tendo por base as suas vias e fases de desenvolvimento:<sup>(14)</sup>

- Um primeiro grupo de enzimas, como a SULT1A3/1A4 e CYP3A7, que se expressam num nível elevado durante a vida fetal, acabando por diminuir a sua expressão e desaparecer ao longo dos primeiros 2 anos de vida;
- Um segundo grupo que contém enzimas, como o CYP2C19, o CYP3A5 e o SULT1A1, que apresentam um aumento de expressão após o nascimento e que se tornam mais ativas durante o período após o nascimento e infância;
- Um último grupo, com citocromos como o CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 e CYP1A2, que possuem uma ontogenia moderada na segunda metade da gravidez e um aumento subsequente, mais pronunciado de atividade fenotípica, após o nascimento.

A maioria das substâncias ativas, ou dos seus metabolitos, são excretados por via renal. Devido ao facto de a capacidade de eliminação renal ser influenciada pelas alterações fisiológicas e estas dependerem da idade de vida, a TFG em recém-nascidos de termo é de 35% do valor estimado para os adultos. Tanto a secreção tubular ativa como a reabsorção também se encontram imaturas no nascimento (20–30% dos valores de referência do adulto), pelo que apenas atingem os valores de adulto aos 6-12 meses.<sup>(3,14)</sup>

Tabela 3. Resumo das principais características dos recém-nascidos relativamente às variáveis farmacocinéticas metabolismo e excreção. Adaptado de European Medicines Agency, 2006; Allegaert, 2018.<sup>(3,14)</sup>

<b>Metabolismo e Excreção - Principais características dos recém-nascidos</b>
<i>Elevada depuração hepática;</i>
<i>Enzimas envolvidas nas reações de fase 1 e 2 ainda imaturas;</i>
<i>Reduzida taxa de filtração glomerular;</i>
<i>Função de secreção e reabsorção tubular ainda imatura.</i>

Na prática clínica, a prescrição de uma terapia farmacológica aos recém-nascidos não deve ter apenas em conta a necessidade de tratar, sendo necessária uma abordagem integrada que considere todas as especificidades e diferentes características PKs, incluindo dos processos de metabolização e eliminação. Contudo, a farmacologia não é simplesmente a aplicação da PK, a determinação da dose do medicamento também requer uma compreensão da variabilidade associada à resposta PD e um equilíbrio entre os efeitos benéficos e os efeitos indesejáveis. Desta forma, é necessário tanto o conhecimento da PK, da PD e dos possíveis efeitos indesejáveis, o que leva à necessidade de conhecer os efeitos de covariáveis como a dimensão e a idade da criança e a função do órgão:<sup>(12,14,18)</sup>

- **Dimensão:** a dimensão é a covariável mais comumente utilizada na determinação da dose mais adequada para as populações pediátricas.<sup>(18,19)</sup> Considera-se que a variação normal do peso com a idade (do 3º ao 97º percentil) tenha início no primeiro ano de vida e atinga o seu máximo aos 13 anos e que existe uma relação não linear entre o peso e a eliminação do fármaco. Modelos de escala não linear incluem a área da superfície corporal, a massa corporal magra, a massa gorda e escalas alométricas. Os modelos alométricos utilizados para o tamanho, em análises populacionais de medicamentos em crianças, evidenciam que o peso corporal total contribui para mais de 50% da variabilidade da depuração, atribuindo por exemplo 86% para a dexmedetomidina, 77% para o paracetamol, 54% para a cetamina e 62% para a levobupivacaína. No entanto, é de ter em consideração que a influencia da dimensão depende da faixa etária da população pediátrica em questão, sendo que, para os recém-nascidos, o peso contribuiu apenas para 57% da variabilidade da depuração do paracetamol, 38% para o tramadol e 47% para os aminoglicosídeos.<sup>(18)</sup> Quando associada à desnutrição ou obesidade, esta variabilidade ainda não se encontra muito bem definida, pelo que o tamanho ideal necessário para calcular a dose é ainda desconhecido e deve, provavelmente,

te, também depender das propriedades físico-químicas do fármaco e da patologia do doente. Adicionalmente, a escala alométrica da massa corporal total pode ter uma boa aplicabilidade para o propofol em obesos saudáveis, mas a da massa corporal magra demonstra ser superior para o remifentanilo. A obesidade também está associada a danos nos órgãos, aumento do débito cardíaco, resposta alterada aos opioides e comorbilidades, pelo que estas interações complexas requerem uma individualização terapêutica aquando da preparação da dosagem mais apropriada.<sup>(18)</sup>

- Idade: os primeiros anos de vida são um período de crescimento e maturação dos processos enzimáticos.<sup>(12)</sup> A dimensão por si só não é suficiente para prever a depuração em recém-nascidos a partir de estimativas de adultos, pelo que adicionalmente se requer a utilização de modelos como a equação de Hill<sup>1</sup>.<sup>(18)</sup>
- Função do órgão: uma função hepática ou renal comprometida altera a capacidade destes órgãos eliminarem as substâncias do corpo.<sup>(14,16)</sup> As alterações associadas ao crescimento e desenvolvimento fisiológico normal necessitam de ser distinguidas das alterações devido a razões patológicas que afetam a função do órgão.<sup>(12,18)</sup> Por outras palavras, a redução da TFG devido à maturação ainda incompleta ao nascimento deve ser distinguida daquela que é devida a uma patologia, pois esta última pode afetar de forma considerável o processo fisiológico normal. A depuração da morfina é reduzida nos recém-nascidos devido à conjugação imatura de glucuronídeos, no entanto foi demonstrado que a depuração é ainda menor aquando na presença de patologias graves, possivelmente devido à sua função hepática reduzida.<sup>(18)</sup>
- Farmacogenética: os polimorfismos de um único nucleótido podem ter impacto na ação do medicamento.<sup>(18)</sup> A expressão fenotípica das diferenças genotípicas pode variar com a idade, que pode ser verificada pela diferença de desenvolvimento dos sistemas enzimáticos que se encontram ainda imaturo nos recém-nascidos e lactentes.<sup>(12,16,18)</sup>
- Interações medicamentosas: as interações medicamentosas podem ocorrer por meio de mecanismos de PK ou PD.<sup>(18,20)</sup> São exemplo de interações de PK as interações entre o propofol, alfentanilo e midazolam. Estas duas últimas substâncias reduzem a depuração metabólicas e de distribuição do propofol. A competição pela via de depuração do CYP3A4 entre o propofol, o midazolam e o alfentanilo também pode ter impacto na depuração deste último. Adicionalmente, a redução da pressão arterial está associada a alterações PK de propofol que aumentam a concentração sanguínea do mesmo composto. Interações PD também ocorrem entre o propofol e opioides quando estes atuam sinergicamente para atingir marcadores clínicos como a anestesia, estabilidade cardiovascular ou depressão respiratória. As interações medicamentosas podem também ocorrer em

---

<sup>1</sup> Empregue na representação da curva de resposta referente às interações moleculares que ocorrem nos sistemas celulares. Amplamente utilizada na análise de relações quantitativas da associação fármaco-receptor.<sup>(125,126)</sup>

consequência de uma terapia a longo prazo, como é o caso do fenobarbital, utilizado para o controle de convulsões, que induz o CYP3A4, uma enzima responsável pela depuração da cetamina. A cetamina, metabolizada pelo CYP3A4, apresentará um efeito sedativo reduzido em crianças em terapia a longo prazo com fenobarbital, pois a depuração desta substância será elevada.<sup>(18)</sup>

- **Morbilidades coexistentes:** todos os grupos etários estão sujeitos ao surgimento de patologias, sendo que as faixas etárias menores, como os recém-nascidos, estão expostas em maior extensão a malformações congênitas, como a atresia duodenal, ou a outras doenças como a enterocolite necrosante, que contribuem para a variabilidade da absorção.<sup>(14,18)</sup> Dá-se como exemplo a sensibilidade aos opioides, que pode ser afetada por estados de doença que alterem os sistemas de transporte específicos que medeiam o transporte ativo de substâncias. Adicionalmente, as condições patológicas do SNC podem causar colapso da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, alterações nesses sistemas de transporte. Por exemplo, o fentanilo é transportado de forma ativa através da barreira hematoencefálica por um processo dependente de Adenosina Trifosfato, enquanto que os transportadores ABC, como a glicoproteína P, bombeiam ativamente opioides como o fentanilo e a morfina. Desta forma, a modulação da glicoproteína P influencia significativamente a distribuição cerebral dos opioides e o tempo de início, magnitude e duração da resposta analgésica.<sup>(18)</sup>
- **Variabilidade PD:** o impacto da distribuição do sangue no local de ação na variabilidade PD depende, em grande parte, das alterações na perfusão do tecido-alvo. Por vezes, a resposta observada pode não ser uma consequência direta da ligação fármaco-recetor, mas sim devido a mecanismos fisiológicos intermédios. As alterações no fluxo sanguíneo regional também podem influenciar a quantidade de fármaco que chega ao cérebro. Reconhece-se que os anestésicos voláteis atuam nos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>) e que o número de recetores, ou as alterações de desenvolvimento na regulação dos transportadores de cloreto no cérebro, podem-se modificar com a idade, alterando a resposta a aqueles anestésicos.<sup>(18)</sup>
- **Efeitos adversos:** recém-nascidos e crianças pequenas podem sofrer de efeitos permanentes devido a um estímulo aplicado num ponto sensível durante o desenvolvimento. Exemplifica-se assim o caso do hipotireoidismo congénito que, se não tratado, causa alterações fenotípicas para o resto da vida. Têm ainda surgido preocupações referentes à exposição dos recém-nascidos a alguns agentes anestésicos, como por exemplo a cetamina ou o midazolam, que podem causar disseminação da apoptose neuronal e défice de memória a longo prazo. A redução da saturação da oxi-hemoglobina foi diretamente correlacionada com a administração de hidrato de cloral em lactentes.<sup>(18)</sup> Em contrapartida, em determinadas situações os seres humanos mais jovens podem estar menos suscetíveis a efeitos adversos, como é o caso da suscetibilidade desta subpopulação pediátrica à cardiotoxicidade da bupivacaína que pode ser reduzida devido às diferenças nos mecanismos de regulação do cálcio intracelular.<sup>(18)</sup> Os benefícios dos efeitos te-

rapêuticos devem ser equilibrados com o perfil de efeitos adversos de um determinado medicamento, no entanto o ponto de equilíbrio entre estes dois fatores varia, acabando por ser diferente para cada criança individualmente.

### 2.3.2. Farmacodinâmica

As diferenças fisiológicas dos recém-nascidos também podem afetar a PD e, consequentemente originar diferenças de potência, eficácia ou toxicidade do medicamento. No entanto, a maioria da variabilidade observada está relacionada com as diferenças na PK, e a maturação PD só pode ser considerada depois dos aspetos PK terem sido analisados. As alterações de desenvolvimento na função e expressão de recetores, relacionadas com a idade, e diferenças nos estados de doença podem alterar a resposta farmacológica aos fármacos. Por exemplo, na resposta terapêutica a um choque cardiogénico, os agentes inotrópicos<sup>2</sup> atuam de forma mais limitada no miocárdio dos recém-nascidos do que nos das crianças mais velhas ou no dos adultos, devido a os primeiros apresentarem uma proporção mais baixa de miofilamentos ativos do que elementos não contráteis, maior rigidez do ventrículo, nervos simpáticos cardíacos subdesenvolvidos e maior débito cardíaco por unidade de área de superfície. Adicionalmente, a imaturidade pode resultar num risco alterado de toxicidade de fármacos, até mesmo numa diminuição do risco, como é o caso de os recém-nascidos demonstrarem ser menos suscetíveis à toxicidade renal induzida por aminoglicosídeos em comparação com outras faixas etárias mais avançadas. O possível mecanismo responsável por este acontecimento é a reduzida quantidade intracelular destes compostos nas células epiteliais tubulares do córtex renal. No entanto, a informação disponível sobre a PD no período após o nascimento e as suas implicações na prática clínica são ainda limitadas, contudo extremamente necessárias tanto para um melhor conhecimento dos processos fisiológicos, mas também para permitir o desenvolvimento de formulações adequadas a este grupo etário.<sup>(14)</sup>

### 2.3.3. O caso do paracetamol nos recém-nascidos

Como foi possível verificar, a existência de dados clínicos relativos à PK e PD de substâncias farmacológicas em recém-nascidos é escassa, o que reforça a necessidade de investigação. Allegaert *et al.* resumiram os dados de PK/PD disponíveis relativos ao paracetamol nesta população.<sup>(16)</sup> Devido ao lento esvaziamento gástrico característico dos recém-nascidos, a absorção duodenal irá consequentemente ser mais lenta após uma administração oral. Em virtude desta população apresentar uma grande composição corporal em água, e o paracetamol possuir uma alta solubilidade neste líquido, o volume de distribuição será superior ao de faixas etárias superiores. Assim, com uma absorção lenta e uma distribuição mais extensa, o pico da concentração de paracetamol irá ser mais vagaroso e atenuado quando comparado com o de crianças mais velhas e adultos. Subsequentemente, a depuração metabólica do paracetamol ocorre por via de sulfatação, uma vez que a glucuronidação é ainda limitada nos recém-nascidos. Daqui resulta uma depuração mais baixa e uma diminuição lenta do pico de concentração do paracetamol. Devido à baixa taxa de eliminação, a probabilidade de acumu-

---

<sup>2</sup> Agentes que melhoram a contratilidade miocárdica e melhoram o volume de ejeção, por exemplo a dobutamina.<sup>(127)</sup>

lação é maior, pelo que a toxicidade relacionada com a acumulação de paracetamol irá depender tanto da capacidade de produzir metabolitos alquilados eletrofilicos altamente reativos, como o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) pelo CYP2E1, bem como pela capacidade de desintoxicação do NAPQI através da conjugação com a glutatona.<sup>(16)</sup>

Muitas das considerações descritas anteriormente, incluindo questões de farmacologia clínica, são e devem ser equacionadas na projeção e realização de ensaios clínicos que incluam recém-nascidos. No entanto, a inclusão desta população nestes estudos nem sempre é possível, devido tanto a questões éticas como por questões de desvantagem económica. Por questões éticas porque, como verificado, é uma população vulnerável, e por não retorno económico por ser uma população com necessidade de terapêuticas individualizadas e de maior investigação pelo que, na maioria das vezes, o retorno é mínimo quando comparada com medicamentos destinados à população adulta.<sup>(5)</sup> Assim, a inexistência de especialidades farmacêuticas com aprovação para utilização em recém-nascidos leva frequentemente à sua utilização em regime *off-label* e à preparação e utilização de fórmulas magistrais, o que acaba por acarretar riscos para esta população.

### **3. O uso off-label**

*“All things are poison, and nothing is without poison; only the dose makes a thing not a poison”*

Paracelsus (1493–1541)<sup>(21)</sup>

Os medicamentos têm um papel extremamente importante na saúde da população e na melhoria de qualidade de vida de todos. Todas as faixas etárias são expostas em algum momento da sua vida a medicamentos, sendo que em grupos etários mais vulneráveis, como os recém-nascidos, o seu papel é significativo para a redução da mortalidade e melhoria do seu estado de saúde. Em média 3 a 11 fármacos são administrados a recém-nascidos, dependendo sempre da situação patológica associada, idade gestacional, evidências científicas e medicamentos disponíveis/autorizados no país.<sup>(1)</sup> Como foi referido, nem sempre existem estudos clínicos que envolvam recém-nascidos e, conseqüentemente dados farmacológicos sobre a mesma, levando ao reduzido número de medicamentos disponíveis no mercado adaptados a esta população. Esta situação leva muitas das vezes à necessidade de administração de medicamentos em condições não autorizadas, isto é, em condições *off-label*, o que contribui para um tratamento ineficaz e/ou aparecimento de reações adversas, incluindo a morte, em virtude da sub ou sobredosagem, formas e vias de administração inadequadas ou problemas inerentes aos constituintes, segurança ou qualidade da formulação.<sup>(22)</sup> Contribui também para este cenário a inexistência de orientações apropriadas e precisas relativamente à preparação de fórmulas magistrais adequadas à subpopulação pediátrica de recém-nascidos, sendo que esta prática acaba por dificultar o desenvolvimento de inovações terapêuticas adequadas.

Na prática, o uso *off-label* pode ser definido como a prescrição médica de medicamentos em condições diferentes das descritas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), aprovadas pelas Entidades Reguladoras do Medicamento (EMA a nível europeu, INFARMED em Portugal e *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da Amé-

rica). Essas condições correspondem a diferentes indicações terapêuticas, faixas etárias, dose/posologia, forma farmacêutica e/ou via de administração.<sup>(19,23)</sup> Adicionalmente, a manipulação de uma forma farmacêutica em moldes não previstos no RCM, como a trituração de comprimidos ou a abertura de cápsulas para a elaboração de uma solução ou suspensão oral, constitui também uma utilização *off-label* do medicamento.<sup>(23)</sup> Desta forma, é de prever que a prescrição e administração em condições *off-label* não se encontrem assentes em evidências científicas ou em dados com a mesma robustez dos disponíveis no momento da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), pelo que por vezes a base de prescrição não é uniforme nem precisa em todas as unidades hospitalares de neonatologia. Apesar de todos os riscos inerentes a este tipo de utilização dos fármacos, verifica-se que, na verdade, esta não constitui uma violação médica/farmacológica, tendo suporte legal em Portugal através da Norma n.º 015/2013 de 03/10/2013 atualizada a 04/11/2015 - Consentimento informado, esclarecido e livre dado por escrito e na Circular Informativa N.º 184/CD datada de 12/11/2010, indicando que “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 de um seu doente”.<sup>(23,24)</sup> Adicionalmente, em muitos dos casos, todas as informações relativas às condições de utilização não se encontram imediatamente disponíveis, e de forma clara, à disposição do clínico na situação de necessidade da prescrição de um medicamento para um recém-nascido, visto que pode carecer de informação específica relativa à faixa etária, medidas de posologia, entre outras. Assim é requerida, antes da prescrição, a consulta de elementos de informação como a rotulagem, *websites* das autoridades regulamentares ou o Relatório de Avaliação Público do medicamento em questão, que pode revelar se foram e/ou de que forma realizados estudos clínicos em recém-nascidos, ou estudos não-clínicos em animais jovens, e se é aconselhada a administração nesta população, suportando o uso clínico do mesmo.<sup>(19)</sup>

Uma extensa revisão realizada por um grupo português na *MEDLINE-PubMED* entre 1994 e 2012 demonstra que a prescrição de medicamentos não autorizados, ou em condições *off-label*, é uma prática generalizada a nível mundial, principalmente para recém-nascidos prematuros. A prescrição em condições *off-label*, pode chegar aos 70,6% dos casos em alguns estudos, enquanto o uso de medicamentos não autorizados, geralmente para modificação de formulações, pode atingir os 47,9%.<sup>(25)</sup> Tendo em conta o contexto da necessidade terapêutica e forma de prescrição e preparação da formulação, o uso *off-label* é mais frequente em situações de cuidados intensivos e cirurgias, sendo substâncias ativas como a morfina, paracetamol, salbutamol, cafeína, heparina e antibióticos como a ampicilina e vancomicina os mais usados nos recém-nascidos.<sup>(1,26)</sup>

De modo a determinar a extensão de prescrição de medicamentos não autorizados/ em regime *off-label*, foi desenvolvido um outro estudo numa unidade de cuidados intensivos de neonatologia de nível terciário na Irlanda, realizado entre 1 de fevereiro de 2012 e 1 de março do mesmo ano. Verificou-se que das 90 prescrições realizadas durante este período, contendo 69 fármacos diferentes, apenas 29 destes se encontravam autorizados para o uso em recém-nascidos. A via de administração mais comum nestas prescrições foi a intravenosa (47%), seguida da oral (22%), tópica, intramuscular, e por fim, por tubo endotraqueal. A prescrição mais frequente foi de cloro-hexidina para aplicação tópica, seguida da administração intra-

muscular de vitamina K. A cafeína, administrada tanto por via intravascular como por via oral, foi a substância mais comumente prescrita. As substâncias mais frequentemente administradas em condições *off-label* foram a benzil penicilina e a gentamicina, administradas em doses e frequências mais elevadas do que as normalmente utilizadas.<sup>(27)</sup>

Apesar de a prescrição *off-label* em recém-nascidos se verificar entre os 25-90% dos casos, esta situação está frequentemente associada a uma grande incidência de reações adversas, por vezes de alta gravidade, ocorrendo em situações onde a eficácia e segurança não se encontram bem demonstradas, o que leva à exposição de níveis de toxicidade não aceitáveis.<sup>(19)</sup> Isto ocorre devido à falta de informação sobre que doses e posologias são adequadas à fisiologia dos recém-nascidos e ainda à inexistência de orientações precisas e formais para a preparação de formulações magistrais para esta subpopulação pediátrica, que é normal devido a não dever ser uma prática comum. Contudo, a necessidade de exercer esta prática e o surgimento de reações adversas torna necessária a imposição e disponibilização de medidas que permitam não expor os recém-nascidos a riscos. Desta prática podem resultar erros relativos à preparação de doses erróneas, da inclusão de excipientes potencialmente perigosos, ou de quantidades de excipientes não adequadas a esta população, pois não existem ainda dados de segurança disponíveis nesta faixa etária e as formulações serem frequentemente preparadas tendo por base as doses adultas, extrapolando os dados apenas com base no peso corporal ou na área de superfície corporal, desvalorizando os sistemas de órgãos ainda imaturos dos recém-nascidos.<sup>(17,20,28-35)</sup> De igual modo, a não consideração de diferenças fundamentais entre os recém-nascidos e os adultos, como a alta variabilidade de peso e altura, fisiologia e metabolismo, PK e PD e fase da patologia leva à ocorrência de reações adversas. Durante a análise da extensão de prescrição de medicamentos não autorizados/ em regime *off-label* foi reportada a ocorrência de duas reações adversas no mesmo recém-nascido prematuro extremo (gestação de 23 semanas) com ELBW. Foi verificada uma reação cutânea a uma zaragatoa com clorohexidina 2% em álcool isopropílico 70% usada para inserção de um cateter na umbilical. Esta solução foi administrada em condições *off-label* devido à idade do doente.<sup>(27)</sup>

A vulnerabilidade dos recém-nascidos realça a necessidade de prescrições e doses individualizadas, tipicamente baseadas no peso, idade, área de superfície corporal e/ou fase de desenvolvimento, o que requer a execução de cálculos pelos clínicos. A prescrição diferenciada de doses individualizadas requer ainda pesquisa relativamente à PK e PD, no entanto os dados destas investigações normalmente realizadas em adultos não se aplicam nas crianças, o que contribui para o surgimento de problemas.<sup>(6)</sup>

### 3.1. Consciencialização do uso *off-label* pelas Agências Regulamentares dos Estados Unidos da América e da União Europeia

#### 3.1.1. EUA

A janeiro de 1998, a FDA emite orientações direcionadas para os *Institutional Review Boards* (IRB)<sup>3</sup> e investigadores clínicos relativamente ao uso *off-label* de medicamentos já em

---

<sup>3</sup> Definido, tanto pela EMA como pela FDA, como um grupo independente constituído por médicos, cientistas e não cientistas com a responsabilidade de proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos sujei-

comercialização.<sup>(36)</sup> Não é facultado qualquer *background* a respeito do surgimento destas linhas orientadoras, no entanto, muito provavelmente foram emitidas após a constatação do aumento da manipulação de medicamentos em condições *off-label*, devido às limitadas alternativas terapêuticas disponíveis no mercado para determinados grupos populacionais e os efeitos adversos que daí poderiam emergir.

No que diz respeito ao uso *off-label* na prática clínica é dada a advertência de que, segundo as Boas Práticas Clínicas e os melhores interesses para o doente, o médico deve utilizar medicamentos legalmente disponíveis no mercado, de acordo com o seu melhor conhecimento e avaliação crítica. No entanto, sabe-se que nem sempre isso é possível, especialmente na população pediátrica, e especificamente na época em que estas orientações foram emitidas, uma vez que as alternativas terapêuticas pediátricas eram ainda mais limitadas. Desta forma, a FDA indica que se o médico utiliza um produto para uma indicação não aprovada na sua rotulagem, ele tem a responsabilidade de estar bem informado relativamente ao produto, de modo a basear o seu uso de acordo com um racional científico e evidências clínicas disponíveis. A prescrição de medicamentos aprovados legalmente e em comercialização para uso na prática clínica não necessita de uma autorização prévia da Autoridade Competente ou do IRB, no entanto, em situações de necessidade de uso *off-label*, o IRB da instituição pode solicitar uma autorização prévia.<sup>(36)</sup>

A FDA, ao não proibir o uso *off-label* de medicamentos já autorizados, apela assim ao cuidado do uso deste tipo de prescrições, pois tendo em conta os erros que podem surgir, é necessário garantir que as evidências médicas disponíveis suportam a decisão. Adicionalmente, é verificado o apelo à disponibilização de informação relativa ao medicamento por parte da indústria farmacêutica, de modo a que os clínicos tenham disponível possíveis resultados preliminares já existentes, dados relativos a dosagem, estabilidade, compatibilidades e outros dados farmacológicos e diminuir assim os erros associados a formulações magistrais.<sup>(36)</sup>

Os objetivos do *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*<sup>4</sup> ao longo do tempo foram sendo modificados na tentativa de otimizar o auxílio no aumento da disponibilidade de formulações pediátricas no mercado e diminuir assim o uso *off-label*.<sup>(37)</sup> Desta forma o NIH, em consulta com a FDA e peritos pediátricos, investigaram, desenvolveram e foram publicando listas de necessidades nas áreas terapêuticas pediátricas. São incluídos os fármacos já não cobertos por patente, em que a investigação e análise de novos dados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas pediátricas é necessária. A lista, organizada por área terapêutica, associa a cada fármaco a indicação de lacunas de conhecimento existentes, o tipo de estudos necessários, os respetivos progressos já realizados e os planos futuros. Após análise da secção de fármacos para recém-nascidos, revela-se que na maioria dos fármacos listados, a maioria das lacunas de conhecimento abrangem dados de dosagem, seguida de segurança e eficácia, e que os planos futuros devem ir ao encontro da conclusão de estudos PK/PD e análise dos mesmos. É ainda indicado se a rotulagem do fármaco, após os estudos, foi submetida a alguma atualização.<sup>(38)</sup> Após comparação da lista de prioridades de necessidades terapêuticas pe-

---

tos humanos envolvidos na investigação clínica. Possuem assim autoridade para aprovar, rever e monitorizar os protocolos de ensaios clínicos.<sup>(128,129)</sup>

<sup>4</sup> Lei implementada no EUA com vista a investigação, desenvolvimento e disponibilização de alternativas terapêuticas no mercado para a população pediátrica.<sup>(37)</sup>

diátricas de 2020-2021 com a lista de 2017-2018 verifica-se uma manutenção do estado para a maioria das substâncias, sendo que o número destas também aumentou.<sup>(38,39)</sup> Pode-se assim inferir que, de forma adicional à criação da lista de necessidades, é necessário um maior apoio na investigação não-clínica e na possibilidade de recolha e análise de dados provenientes da prática clínica.

### 3.1.2. UE

De forma similar, em outubro de 2004, a EMA emitiu um documento a evidenciar os perigos do uso medicamentos em *off-label* não autorizados em crianças, através da análise de dados bibliográficos sobre acontecimentos adversos que ocorreram em crianças e de dados existentes na base de dados *Eudravigilance*. É feita a advertência de que o uso de medicamentos não autorizados e em *off-label*, em preparações extemporâneas, advém do facto de não existirem formulações pediátricas apropriadas, informações do produto e recomendações de dosagem adequadas, e que, como consequência, ocorrem erros de medicação, como os erros de dosagem.<sup>(40)</sup>

Em 2010, o Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos (PDCO) adotou, de forma similar à FDA, uma lista de medicamentos já não cobertos por patente para os quais são necessários estudos pediátricos. Esta lista prioritária visa assim auxiliar na condução de recursos para a investigação em medicamentos de maior necessidade na população pediátrica. No entanto, muitas das listas disponibilizadas apresentam uma data de última atualização de 2006, sendo que as mais recentes, de 2016, abrangem terapêuticas da área respiratória. Estas listas organizam as substâncias ativas com necessidade de investigação pediátrica por classe farmacológica e ainda os tipos de necessidades que existem, como por exemplo necessidade de dados de PK, eficácia e segurança ou dados de segurança a longo prazo. Comparativamente aos EUA, não é disponibilizada uma lista específica para os recém-nascidos, encontrando-se as necessidades para esta população distribuídas pelas listas de cada área terapêutica.<sup>(41)</sup>

Mais recentemente, em 2017, foi publicado um relatório da Comissão Europeia (CE) relativamente ao uso *off-label*: “Estudo sobre o uso não autorizado de medicamentos na União Europeia”. Foi realizada uma revisão sistemática à literatura científica disponível, análise da estrutura regulamentar aplicável e ainda efetuadas entrevistas às partes interessadas e reuniões com peritos, de modo a recolher um amplo espectro de informação relativamente às práticas de cada Estado Membro. Mesmo decorridos 10 anos após a entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, é ainda verificada uma alta prevalência da prescrição médica e uso de medicamentos em condições *off-label*, sendo que os valores diferem consideravelmente entre Estados Membros e dentro de cada Estado Membro. Dados relativos à população pediátrica revelam maior uso de medicação *off-label* em doenças cardiovasculares (anti hipertensores), doenças infecciosas (agentes antibacterianos), doenças do SNC (agentes analgésicos e psicofármacos) e em terapias farmacológicas para a asma e refluxo gástrico. É realçado que se considera há muitos anos que os recém-nascidos são uma população que necessita de atenção mais específica e individualizada, justificando ainda que a prescrição *off-label* em pediatria continua a ocorrer devido à ausência de medicamentos aprovados adequados à idade, evidenciando assim que os incentivos legislativos são insuficientes para diminuir este tipo de administração farma-

cológica. É também revelado que as estruturas regulamentares implementadas em cada Estado Membro não se encontram harmonizadas em toda a UE. Enquanto uns incluem disposições específicas para o uso *off-label* na legislação nacional, outros emitem normas orientadoras de boas práticas ou apoiam o uso *off-label* através de medidas de participação. No entanto, existem também Estados Membros que não possuem qualquer ferramenta política para esta situação.<sup>(24)</sup> É indicado que o relatório não fornece qualquer recomendação, no entanto enuncia algumas ferramentas estratégicas que podem ser aplicáveis, sendo que até ao momento nenhuma foi divulgada ou implementada.<sup>(24)</sup>

— A nível regulamentar: criar incentivos para a indústria farmacêutica no registo de novas indicações, ou outras especificidades como novas dosagens ou formulações, para produtos já existentes; explorar a possibilidade de incluir outras evidências, para além daquelas produzidas pelos ensaios clínicos controlados aleatorizados organizados pela indústria, para a autorização de indicações *off-label*, como dados de monitorização de doentes, registos de rotina dos doentes e *Real World Evidence*, como os efeitos adversos notificados (esta alternativa seria útil nos casos onde os ensaios clínicos são difíceis de organizar devido, por exemplo, a um baixo número de doentes elegíveis); e desenvolvimento de diretrizes gerais europeias sobre o uso *off-label* que providenciem orientações para a criação de normas orientadoras nacionais.

— A nível do sistema de cuidados de saúde: implementação de um procedimento de solicitação à autoridade competente para a obtenção de uma autorização de prescrição de um medicamento *off-label*, sendo possível avaliar a evidência de eficácia e segurança e medido o equilíbrio benefício-risco para os doentes; medidas de participação, como a permissão de participação caso existam evidências de eficácia e segurança ou não houver alternativas no mercado.

— A nível dos profissionais de saúde e doentes: desenvolvimento de normas orientadoras de tratamento pelas organizações profissionais de saúde, a nível nacional; melhoria da transmissão e comunicação de informação aos doentes.

#### **4. A formulação**

Durante a investigação e/ou preparação de estudos de suporte a um pedido de AIM, antes da formulação de qualquer substância numa forma farmacêutica, é determinante a caracterização física e química dos constituintes.<sup>(42)</sup> Os resultados destes estudos são parte integrante do módulo 3.P do chamado *Common Technical Document*, que inclui a descrição da substância ativa e respetivos dados de pré-formulação (tamanho da partícula, solubilidade, pKa, perfil de solubilidade, estabilidade, etc), dos excipientes, respetiva toxicidade e compatibilidade com o fármaco, estudos de formulação, processo de produção, dados de estabilidade, entre outros.<sup>(42,43)</sup> Relativamente à formulação magistral, o facto de a produção do medicamento ser destinada a um determinado doente, logo individualizada, não dispensa a realização de estudos prévios, embora abreviados, de caracterização dos constituintes, formulação e estabelecimento de um prazo de utilização do medicamento.<sup>(44)</sup>

#### 4.1. Fatores que podem afetar a qualidade e segurança das formulações

Perante a necessidade de manipulação de fármacos em condições *off-label*, a caracterização físico-química deste não ocorre, pelo que a preparação da forma farmacêutica é realizada com base em artigos científicos existentes, não existindo um guia formal com orientações de preparação com dados específicos de estabilidade e esterilidade. Consequentemente, a criação de formas farmacêuticas estáveis, com qualidade e seguras, nem sempre é assegurada. Podem ocorrer interações entre os constituintes (solvente e soluto), promovendo a degradação dos mesmos e podendo levar ao aparecimento de impurezas, alteração do pH, criação de ambiente propício ao crescimento de microrganismos, reação com o recipiente de fecho, entre outros. As preparações líquidas multidose devem ser protegidas por um sistema de conservação antimicrobiano eficiente de modo a evitar a proliferação de microrganismos durante a utilização do doente. Uma vez que os padrões de garantia de qualidade do medicamento original não se estendem ao descondicionamento de especialidades farmacêuticas, há um comprometimento da qualidade e segurança da preparação. Assim, o crescimento microbiano e consequente contaminação podem provocar deterioração ou aumentar a toxicidade da formulação. A presença de microrganismos e/ou os seus metabolitos pode afetar a estabilidade química das soluções devido à alteração do pH, verificando-se esta situação por vezes com a turvação das soluções, mau cheiro e/ou sabor. Em formulações líquidas são fatores como a temperatura e o pH que afetam a taxa de hidrólise.<sup>(45)</sup>

No entanto, não são apenas as características das próprias substâncias que contribuem para a instabilidade. Fatores extrínsecos como a temperatura, luz e humidade também contribuem para a instabilidade das formulações.<sup>(28,42)</sup> Porém, admite-se que estes fatores se podem controlar mais facilmente minimizando, por exemplo, os erros de armazenamento. O armazenamento incorreto ou a preparação das formulações em ambientes pouco ou nada estéreis pode afetar a eficácia dos conservantes, sendo por isso que a refrigeração diminui a taxa de crescimento microbiano, porém não erradica a presença de microrganismos existentes. No caso de formas farmacêuticas como comprimidos e cápsulas desenvolvidas para adultos que, para poderem ser usadas em recém-nascidos é necessária uma manipulação de modo a facilitar a administração, a falta de orientações definidas e validadas e a inexistência de dados de qualidade e segurança podem limitar a efetividade e o prazo de validade dos medicamentos.<sup>(45)</sup>

A adição de excipientes à formulação é também um fator que pode justificar o aparecimento de efeitos adversos. Para além das possíveis incompatibilidades com outras substâncias, os próprios excipientes podem desencadear a ocorrência de reações adversas.<sup>(7,17,32-34,46,47)</sup> É comumente adicionado nas formulações líquidas extemporâneas 1% (w/v) de metilcelulose, como agente de suspensão, para aumentar a uniformidade de dose e estabilidade física. Outro exemplo é o xarope, utilizado como veículo devido à sua alta concentração de açúcar, que melhora tanto o sabor como também atua como conservante osmótico contra a contaminação microbiana. Apesar de os veículos disponíveis no mercado serem facultados em formas conservadas com parabenos (ésteres do ácido benzóico), é ainda prática comum para muitos formuladores Europeus a preparação dos seus próprios constituintes, de acordo com as suas necessidades.<sup>(45)</sup>

Adicionalmente, de forma a verificar a influência da diluição na eficiência da preservação das formulações extemporâneas, Ghulam *et al.* desenvolveram um estudo de modo a determinar se as formulações pediátricas orais extemporâneas eram compatíveis com a qualidade/eficácia da monografia de preservação antimicrobiana publicada na Farmacopeia Britânica de 2007.<sup>(45)</sup> Os resultados demonstraram que a diluição em proporções maiores que 1:1, prática comum em pediatria, normalmente falhava nos critérios de garantia de qualidade da Farmacopeia. Esta falha representa uma fonte de potencial risco biológico, expondo o doente não apenas a alterações organoléticas da preparação, mas também à possível ingestão de microrganismos perigosos e de medicamentos que sofreram degradação microbiológica, tornando-os inativos ou tóxicos.<sup>(45)</sup>

Como detalhado na Figura 1, para além de problemas que podem surgir da manipulação e/ou do armazenamento das especialidades farmacêuticas, outros fatores podem influenciar a qualidade e segurança das mesmas. Todos estes efeitos podem ser justificados pelo volume/carga de trabalho existente nos profissionais de saúde, levando muitas das vezes à preparação de volumes superiores, de modo a evitar a frequência de preparação de formulações várias vezes ao dia, o que muitas das vezes acarreta erros no tratamento.<sup>(28,35)</sup>

#### Foto estabilidade

- A existência de elevada intensidade de luz presente nas unidades de neonatologia, para o tratamento de icterícia, pode alterar a estabilidade das formulações. Devido à imaturidade do sistema metabólico, a depuração de quaisquer produtos resultantes da foto instabilidade podem provocar danos nos recém-nascidos;
- A acumulação de bilirrubina na pele e o aumento da afinidade às proteínas pode exacerbar ou atenuar problemas originados pela foto instabilidade;
- Devido a uma menor concentração das soluções parentais a administrar nos recém-nascidos, e conseqüente baixa taxa de perfusão, o tempo de tratamento irá ser mais prolongado, aumentando assim probabilidade de o fármaco estar suscetível a fotodregradação.

#### Interações

- Os limitados pontos de acesso para perfusão parentérica origina a necessidade de administrar várias substâncias no mesmo ponto de acesso intravenoso, podendo surgir incompatibilidades físico-químicas entre as substâncias já aí administradas.

#### Fatores ambientais

- A exposição das formulações medicamentosas, durante longos períodos de tempo, a ambientes ricos em oxigénio e/ou com temperaturas elevadas pode desencadear o surgimento de reações de oxidação ou hidrólise.

Figura 1. Fatores com impacto na qualidade e segurança das formulações medicamentosas. Adaptado de O'Brien, 2019; Ghulam 2007.<sup>(28,45)</sup>

De modo a auxiliar na preparação e manipulação de formulações extemporâneas com cada vez mais qualidade, a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM) desenvolveu um formulário de medicamentos pediátricos preparados extemporaneamente. Com a perceção de que a manipulação extemporânea de fármacos já aprovados

para uso clínico irá perdurar durante uns anos, pois as alternativas terapêuticas adequadas à população pediátrica são muito limitadas, e com o objetivo de melhorar o acesso a medicamentos de qualidade comprovável, criaram em 2019 um Formulário Pediátrico Europeu.<sup>(48)</sup> A informação descrita nas monografias que serão disponibilizadas incluem detalhes de composição quantitativa, instruções de preparação extemporânea, métodos validados para controlo da qualidade e condições de armazenamento adequadas às formulações. Em março de 2021 encontravam-se já disponíveis duas monografias, a solução oral de cloridrato de sotalol a 20 mg/ml e a solução oral de hidroclorotiazida a 0,5 mg/ml. No entanto, apenas é feita referência à população de recém-nascidos na monografia da solução oral de cloridrato, indicando que “em respeito ao tratamento de recém-nascidos prematuros e de termo, o volume da dosagem de solução oral de 20mg/ml pode ser demasiado baixa para administrar de forma precisa.”, não sendo facultada outra solução/abordagem alternativa.<sup>(49)</sup>

## 4.2. A preparação de manipulados

### 4.2.1. A presença de erros de medicação

Designa-se por medicamento magistral, qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma fórmula descrita numa receita médica e destinado a um determinado doente. Quando o medicamento é preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço trata-se de um medicamento oficial.<sup>(50)</sup> Medicamentos magistrais e officinais são normalmente englobados na designação generalista de medicamentos manipulados.

Como verificado nas secções anteriores, da prática de prescrição e manipulação galénica podem surgir erros que afetam tanto a qualidade como a segurança do medicamento, designando-se de erros de medicação.<sup>(6,35,51-53)</sup> É definido como erro de medicação quando ocorre um erro clínico significativo, como resultado de uma decisão de prescrição ou do processo de escrita, que desencadeia uma redução não intencional de probabilidade de tratamento atempado e efetivo, ou aumenta o risco de provocar danos quando comparado com a prática geral aceitável.<sup>(53,54)</sup> Verifica-se que os erros de prescrição são mais frequentes em faixas etárias pediátricas devido ao uso frequente de medicamentos manipulados, em *off-label* pela não existência de alternativas terapêuticas, e à complexidade de dosagem.<sup>(52)</sup> Perante a necessidade do uso de medicamentos manipulados, e em *off-label*, os profissionais de saúde acabam por se guiar pelo seu conhecimento prévio, práticas de outras áreas médicas e literatura disponível.<sup>(51,55)</sup>

Um estudo realizado em Albany entre 1 de abril de 1995 e 31 de maio de 1996 analisou dados relativos a erros de prescrição de 50 doentes da unidade de cuidados intensivos de neonatologia. Antes da dispensa da terapêutica, dados como a data de nascimento do doente, o serviço de internamento em que se inseria, o diagnóstico, as alergias já notificadas, o peso corporal e perfil completo de medicação derivada da hospitalização eram revistos por uma equipa de farmacêuticos, juntamente com os respetivos resultados laboratoriais. Após revisão,

identificaram-se possíveis erros de dosagem, frequência e via de administração e combinação inapropriada de substâncias pelas possíveis interações que poderiam surgir. Todas as alterações necessárias às prescrições foram realizadas de modo a proporcionar a melhor abordagem terapêutica, tendo-se posteriormente seguido para a análise dos dados corrigidos. Verificou-se que os erros eram mais frequentes na área de pediatria (69,5%) e, dos erros cometidos, 56% envolviam a administração de fármacos em doses excessivas e 43,9% de doses inferiores às necessárias.<sup>(52)</sup> A ocorrência destes erros pode estar associada à inexperiência dos médicos prescritores, justificada pela falta de orientações clínicas. Um outro estudo analisou prescrições da clínica pediátrica entre setembro e outubro de 2009 e fevereiro e abril de 2010. Desta vez, a área de medicina geral e familiar foi a maior responsável pelos erros detetados (11%), seguida da área pediátrica (4%) e medicina interna (8%).<sup>(55)</sup> Conclui-se assim que podem ocorrer erros de prescrição em todas as especialidades médicas, o que pode ser causado por um deficiente conhecimento de matemática, para além da inexperiência. Dos erros analisados, os mais frequentes envolviam sobredosagem, tendo sido administradas doses superiores à necessária para obter uma resposta terapêutica. O segundo erro mais comum foi a falta de clareza das quantidades prescritas, desde ilegibilidade da prescrição, incerteza da dosagem adequada em preparações magistrais, ou ainda a falta de rigor dos equipamentos de medição, devido às diminutas quantidades a preparar.<sup>(55)</sup> Estes estudos demonstram também que médicos ainda em formação estão associados a uma maior frequência de erros, uma vez que o tópico de prescrição magistral não é abordado durante o ensino e os médicos acabam por aprender com colegas mais velhos durante a prática clínica.<sup>(51,55)</sup>

Os fluidos intravenosos são exemplos de classes de medicamentos frequentemente administrados e que apresentam ainda um elevado número de erros de prescrição associados.<sup>(56,57)</sup> A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos pode causar vários problemas, devido a uma baixa/alta taxa de fluxo intravenoso, volume significativo de espaço morto e limitações no volume que é possível administrar em segurança. São fármacos como a dopamina, a insulina e os aminoglicosídeos, com um índice terapêutico estreito, que suscitam maior preocupação. A vulnerável PK/PD do doente pode também causar uma variabilidade não esperada, dificultando a interpretação das características clínicas. Relativamente à taxa de perfusão, um recém-nascido de termo que recebe fluidos a uma taxa de 100-140 ml/kg/dia irá receber fluidos intravenosos a taxas de 10-20 ml/h, quando não houver ingestão oral ou esta for limitada, enquanto em recém-nascidos com ELBW, as taxas de perfusão atingem frequentemente valores entre os 3 e os 5 ml/h. Contudo, estas particularidades dependem do fármaco em causa, visto que, por exemplo, a adenosina deve ser administrada na circulação rapidamente e o fentanilo, pelo contrário, numa perfusão mais lenta.<sup>(57)</sup> Conn *et al.* desenvolveram um estudo para identificar os tipos de erros mais frequentes e explorar os fatores que contribuíam para tal ocorrência durante a terapia de fluidos em crianças entre os 0 e os 16 anos, de julho de 2011 a julho de 2015.<sup>(56)</sup> Dos 517 incidentes de prescrição estudados, foram analisados 40 relacionados com fluidos intravenosos. Os incidentes de prescrição de fluidos intravenosos foram os terceiros mais comumente notificados, a seguir aos que envolviam anti-infecciosos e paracetamol. No que diz respeito às faixas etárias mais afetadas, 15% dos casos ocorreram em doentes entre os 0 e os 27 dias, 2,5% em doentes entre os 28 dias e 1 mês e 7,5% em doentes dos 13 meses aos 2 anos. É de notar já aqui a maior percentagem de erros na

faixa etária dos recém-nascidos, possivelmente devido às características fisiológicas e farmacológicas individuais de cada recém-nascido e ainda devido ao processo de finalização de desenvolvimento de cada sistema de órgãos ocorrer a taxas de tempo variáveis.<sup>(56)</sup>

No que diz respeito às classes farmacológicas, verifica-se que determinadas classes estão mais predispostas de surgirem erros do que outras. Um estudo realizado numa unidade pediátrica de setembro a outubro de 2009 e fevereiro a abril de 2010 mostrou que as classes farmacológicas mais prescritas foram os anti-infecciosos, correspondendo a 23,9%, e que 8,39% destas continham erros. No entanto, quando comparada com outras classes de medicamentos, a frequência de erros foi menor. Foram os anticonvulsivantes os identificados a uma maior taxa de erro de prescrição (20%).<sup>(55)</sup>

Desta forma, verifica-se que são vários e diversificados os fatores que podem desencadear erros de medicação e afetar tanto a formulação como a segurança e eficácia da terapêutica.<sup>(28,29,51,52,55,56,58)</sup>

— Informações disponíveis para o uso *off-label*:

- Existência de múltiplas fontes de informação não formais e inconsistentes;<sup>(29)</sup>
- Quando determinadas alternativas terapêuticas com as indicações, posologia, regime terapêutico ou forma farmacêutica pretendidas para o tratamento do doente em causa só se encontram autorizadas num país com um idioma diferente, como por exemplo EUA ou Japão, e a utilização é autorizada, é necessária a tradução do RCM e rotulagem, podendo haver perda de informação de forma não intencional.<sup>(29)</sup>

— Cálculo e preparação de dosagens individuais:

- A não inclusão de dados reais e atualizados para o cálculo da dose, como a não determinação precisa do peso corporal do recém-nascido devido à sobrecarga da equipa de enfermagem;<sup>(29,56)</sup>
- Ilegibilidade dos valores de medição, devido a equipamentos de medição incompatíveis com as pequenas doses a preparar;<sup>(55)</sup>
- Conhecimentos insuficientes de matemática em todas as áreas médicas;<sup>(55,56)</sup>
- Não familiaridade com fórmulas de cálculo aplicáveis ou confusão com unidades de medida;<sup>(52,55,56)</sup>
- Prática errónea de arredondamento de doses aquando da preparação de formulações magistrais para melhor mensuração, originando inconsistências entre as doses prescritas, as doses medidas e as administradas, podendo ainda levar a uma sub ou sobredosagem.<sup>(56)</sup> Relativamente a este último fator, Rashed *et al.* expuseram os resultados da investigação efetuada relativamente à prática de arredondamento de doses líquidas orais e intravenosas prescritas num hospital pediátrico no Reino Unido.<sup>(58)</sup> O estudo demonstrou que 26% das 2031 doses prescritas ne-

cessitaram de arredondamento para se obterem doses mensuráveis, sendo que a maioria delas foi administrada a crianças entre os 1 e 12 meses. Das doses arredondadas, 66% eram mais altas que as inicialmente prescritas, com 5,2% das doses com desvio de mais de 10%, originando a administração de doses mais altas do que se devia.<sup>(58)</sup>

— Terapêutica farmacológica:

- Conteúdo de eletrólitos inapropriado;<sup>(52,56)</sup>
- Falha nos fluidos de manutenção ou na taxa máxima de administração;<sup>(56)</sup>
- Volumes demasiado elevados;<sup>(29)</sup>
- Não conclusão do regime prescrito;<sup>(56)</sup>
- Uso inapropriado de regimes terapêuticos ou especialidades farmacêuticas destinadas a adultos;<sup>(56)</sup>
- Não ajustamento dos regimes terapêuticos de acordo com a evolução clínica.<sup>(56)</sup>

— Equipas hospitalares:

- Equipas não especializadas ou não treinadas para as situações específicas de prescrição e preparação de fórmulas magistrais para recém-nascidos, podendo profissionais de variadas áreas médicas prescrever fármacos a esta faixa etária. Tendo em conta os possíveis cenários para erros de prescrição já ilustrados, os médicos ainda em formação foram associados a uma maior frequência de erros;<sup>(51,55)</sup>
- Escassa comunicação entre profissionais de saúde, sendo que a não comunicação de uma prescrição leva à não administração da terapêutica e, adicionalmente, 47% dos erros podem ser evitados se houver comunicação entre médicos e farmacêuticos. Foi ainda verificado que, por vezes, a equipa de enfermagem administra fluidos com base em instruções verbais que mais tarde se descobre serem diferentes das prescrições escritas.<sup>(29,56)</sup>

— Ambiente e condições adjacentes:

- Comorbilidades existentes, patologias crónicas como a diabetes, doenças renais ou doenças metabólicas tornam a gestão da terapêutica mais complexa, e nestas situações o prescriptor tem normalmente dificuldade em gerir protocolos adicionais;<sup>(56)</sup>
- Conflito terapêutico entre protocolos de tratamento;<sup>(56)</sup>
- Inexistência de monitorização constante das condições clínicas, as quais se podem alterar rapidamente levando a falhas terapêuticas ou à criação de situações clínicas indesejáveis, e consequentemente surgimento de danos.<sup>(56)</sup>

Independentemente da taxa de ocorrência dos problemas anteriormente descritos, e de estarem ou não associados a problemas existentes na população recém-nascida, é de ter em conta que estes também podem ser meras ilustrações do que pode ocorrer na prática clínica. Apesar de alguns dos fatores associados aos erros terem sido reportados há mais de 20 anos, é possível verificar que nem todos os esforços científicos foram feitos, nem os processos das áreas clínicas otimizados, uma vez que os mesmos tipos de erros são passíveis de serem identificados nos dias de hoje. Apesar de alguns fatores de risco não serem possíveis de evitar, os profissionais de saúde podem prevenir ou diminuir o risco de muitos outros.

#### 4.2.2. Orientações de apoio aos profissionais de saúde durante a manipulação de formas farmacêuticas

Quando os medicamentos necessitam de manipulação antes da administração, o RCM e Folheto Informativo (FI) incluem alguma informação relevante destinada aos profissionais de saúde: indicações sobre dosagem, soluções para diluição, condições de validade após diluição, entre outros.<sup>(59)</sup> No entanto, os profissionais de saúde não têm acesso a informações mais completas aquando da necessidade de manipular uma forma farmacêutica sólida para administração em recém-nascidos. Por exemplo, o FI dos comprimidos de adefovir dipivoxil (Hepsera<sup>®</sup>, Gilead Sciences Ireland UC), indica que “*não é recomendado para utilização em crianças com menos de 18 anos de idade devido a limitações dos dados disponíveis de segurança e eficácia*”.<sup>(60)</sup> Contudo, para lactentes em que o benefício da administração desta terapêutica supera os riscos, não é facultada informação aos clínicos relativamente ao tipo de soluções para diluição que são compatíveis com a substância. Sabe-se que no desenvolvimento de medicamentos que requerem diluição prévia antes da administração, é necessário o estudo da adequabilidade da dextrose (5% e 10% w/v) e do cloreto de sódio 0,9% w/v como veículos adequados, de forma a manter a isotonicidade da formulação. No entanto, de forma contrária, a utilização de água como fluido de perfusão em injetáveis deve ser evitada, devido ao potencial risco de perfusão de uma solução hipotónica.<sup>(28)</sup>

Para além das considerações associadas à diluição, o método de fragmentação de formas farmacêuticas sólidas também pode afetar a administração. A via nasogástrica é comumente utilizada para fornecer nutrientes, água e medicamentos em pacientes pediátricos gravemente doentes onde a administração via oral não é possível devido a razões cirúrgicas ou médicas. Após a inserção da sonda nasogástrica, esta pode permanecer por várias semanas ou meses, sendo que a substituição, devido a um bloqueamento, deve ser evitada. As soluções líquidas adequadas à administração nasogástrica são limitadas, pelo que é frequente o uso *off-label* de formas farmacêuticas multiparticuladas sólidas para subsequente administração como suspensão. Devido à distribuição granulométrica e geometrias variadas das partículas resultantes do processo de pulverização, à perda de fármaco durante os processos de trituração, suspensão e transferência e ainda à capacidade de a suspensão escoar livremente pela sonda, pode surgir diversas preocupações terapêuticas, pois são escassas as instruções e orientações para preparar suspensões adequadas e seguras para administração nasogástrica, especialmente quando destinadas à subpopulação pediátrica de recém-nascidos. De forma a desenvolver um protocolo simples que garantisse uma redução do tamanho de partícula e reconstituição em água para

administração por via nasogástrica, M. Swedrowska *et al.* investigaram a eficácia dos métodos tipicamente utilizados para fragmentar comprimidos com a substância ativa de melatonina.<sup>(61)</sup> Esta substância ativa tem sido utilizada em unidades de cuidados de neonatologia e pediatria para redução do stress oxidativo associado à sepsis, dificuldades respiratórias e asfíxia. No final do estudo, constatou que tanto o método de pulverização utilizado, os ciclos de pulverização e ainda as etapas envolvidas na suspensão do pó e administração podem ter impacto na segurança e no rigor da dosagem de formulações para administração nasogástrica. Neste caso em específico, foi determinado que 5 operações de pulverização garantiam a efetividade na redução do tamanho das partículas do pó e evitavam o bloqueio da sonda nasogástrica no momento da administração. Evidencia-se assim que a criação de orientações relativas aos processos de trituração que garantam tamanhos de partículas adequados são necessárias para permitir a obtenção de especialidades farmacêuticas seguras e simples, mantendo ainda o fluxo e volumes de administração padrão.<sup>(61)</sup>

#### 4.2.3. Abordagem legislativa referente à manipulação de medicamentos em Portugal

Como verificado, devido às limitadas alternativas terapêuticas disponíveis no mercado para a população pediátrica, nomeadamente para os recém-nascidos, na prática clínica procede-se frequentemente à formulação magistral. Assim, Portugal definiu, de forma neutra e em disposições legislativas, as regras para a preparação de medicamentos manipulados visto que esta preparação, especialmente o descondicionamento de especialidades farmacêuticas, é um ato de exceção, podendo apenas ser utilizada quando não existir no mercado especialidades farmacêuticas com igual dosagem ou na forma farmacêutica pretendida, o manipulado se destinar à aplicação cutânea, implicar a adequação de uma dose para uso pediátrico ou se destinar a um grupo de doentes em que as condições de administração ou de PK se encontram alteradas.<sup>(62)</sup>

Surge assim o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Nestas condições, enquanto o médico deve certificar-se da segurança e eficácia, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, sendo que qualquer dúvida relativamente à prescrição, formulação e interpretação da receita deve ser esclarecida diretamente entre estes dois profissionais.<sup>(62)</sup> Pode-se assim reforçar a necessidade e importância de uma boa comunicação entre profissionais de saúde, sendo que a criação de equipas multidisciplinares dedicadas a esta área seria fundamental para assegurar prescrições, preparações e administrações de qualidade.

No que diz respeito às matérias-primas, apenas podem ser utilizadas as inscritas na Farmacopeia Portuguesa (FP), nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.) ou na documentação científica compendial, e desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação de AIM.<sup>(62)</sup> Adicionalmente, por razões de proteção de saúde pública, o INFARMED definiu que não podem ser utilizados nas preparações de manipulados extratos de órgãos de animais, substâncias ativas em dosagens superiores às autorizadas em medicamentos aprovados e o conjunto de substâncias

indicadas na Tabela 4.<sup>(62,63)</sup> No caso específico da população pediátrica, a administração precoce de levotiroxina, após o diagnóstico de déficit de hormonas da tiroide, evita o atraso de crescimento ósseo e de outros sistemas orgânicos, como o desenvolvimento cerebral. Ao introdução de um regime de exceção para a manipulação da substância levotiroxina na obtenção de formulações pediátricas apenas a nível hospitalar permite salvaguardar os interesses dos doentes.<sup>(63)</sup>

Tabela 4. Substâncias não autorizadas para utilização em medicamentos manipulados. Adaptado de Ministério da Saúde – INFARMED;2015<sup>(63)</sup>

<b>Substâncias não permitidas para na preparação de medicamentos manipulados</b>				
Levotiroxina e similares terapêuticos	Fenfluramina e dexfenfluramina	Sec - butabarbital	Clobenzorex	Lefetamina
Anfepramona	Etilanfetamina	Fenbutrazato	Fencanfamina	Mefenorex
Benzefetamina	Fenproporex	Flunitrazepam	Fluoxetina	Norpseudoefedrina

Contudo, para além de se divulgarem os documentos a consultar e indicar que substâncias podem ou não ser utilizadas, é importante a elaboração de regras e práticas para a criação de manipulados com um padrão elevado de qualidade. São assim aprovadas as Boas Práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospital, com a Portaria nº 594/2004 de 2 de junho. Para as operações de preparação, acondicionamento e controlo deverá existir o equipamento adequado, mantido em bom estado de funcionamento e os aparelhos de medida controlados e calibrados periodicamente.<sup>(64)</sup> É, portanto, necessária a garantia de que equipamento de medida adequados e calibrados à preparação de formulações com finalidade pediátrica sejam disponibilizados, devido à necessidade de preparação de baixos volumes e baixas dosagens.

É revelada ainda a necessidade de estabelecer procedimentos gerais e específicos, registar as operações de preparação e controlo, elaborar uma ficha de preparação do manipulado, de modo a avaliar a qualidade dos medicamentos preparados e, se necessário, reconstituir o histórico de preparação.<sup>(64)</sup> No entanto, estes documentos devem ser revistos periodicamente por equipas especializadas e adequadas, de modo a elevar a qualidade das preparações, adequação de dosagens, excipientes e diminuir a repetição de erros. Desta reavaliação contínua devem surgir relatórios que poderão ser partilhados e discutidos pela comunidade científica e contribuir para a elaboração de monografias com instruções de preparação e descrição da constituição quantitativa e qualitativa das mesmas, tal como as elaboradas pela EDQM, garantindo assim a disponibilização de formulações cada vez mais adequadas aos recém-nascido.<sup>(49)</sup> Contudo, aqui deve ser ainda anexada toda a informação relativa ao doente, de forma anonimizada, como dados clínicos, o resultado terapêutico, entre outros. Surge ainda a indicação da necessidade de assegurar determinadas condições antes de se iniciar a preparação do medicamento manipulado, lembrando a necessidade de existir uma checklist, como será abordado

na secção 8, de modo a garantir que todas as condições e conjecturas são ponderadas e cumpridas.<sup>(64)</sup>

No que diz respeito ao controlo da qualidade e à consideração dos fatores ambientais durante a manipulação e administração, é determinada pela Portaria a necessidade de realizar a verificação de caracteres organoléticos, ensaio de uniformidade de massa para as formas farmacêuticas sólidas, ensaios de pH para semissólidos, ensaios de transparência e pH para não estéreis e ensaios de partículas em suspensão, pH, fecho de ampolas, doseamento e esterilidade em soluções injetáveis.<sup>(64)</sup>

É importante ainda realçar que são definidas as substâncias ativas que não podem ser incorporadas nas formulações, no entanto, a nível de excipientes não é atribuída nenhuma advertência para além da não utilização de extratos de órgãos de animais, contribuindo para a manutenção da ocorrência de acontecimentos adversos.

## **5. Os excipientes**

### **5.1. Origem e história**

“*Excipere*” é a palavra a partir do qual derivou o termo “excipiente”, cujo significado envolve “excluir”, “reunir” ou “receber”.<sup>(65,66)</sup> Em 1957, os excipientes eram definidos como “substâncias utilizadas como meio de administração de medicamentos”, ou seja, eram substâncias inertes que apresentavam a função de suporte à substância ativa. Mais tarde, em 1974, começaram a ser descritos como “qualquer substância mais ou menos inerte adicionada a uma prescrição de modo a conferir-lhe uma consistência ou forma adequada, um veículo”.<sup>(67)</sup> À medida que a ciência avançava e novas funções lhe iam sendo atribuídas, como adjuvante no transporte e libertação do princípio ativo, em 1994 o Formulário Nacional (NF) dos EUA indica que excipiente é “qualquer componente diferente do princípio ativo adicionado intencionalmente à formulação do medicamento”.<sup>(65,67)</sup> Atualmente, excipiente é definido como “Toda a matéria-prima que incluída nas formas farmacêuticas se junta às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as suas propriedades organoléticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.”, de forma adicional a “qualquer componente de um medicamento, à exceção da substância ativa e do material da embalagem.”.<sup>(50,64)</sup>

O uso de medicamentos provém de há centenas de anos, sendo provenientes de origem animal ou vegetal. O interesse pela farmácia permaneceu e a manipulação de substâncias foi-se tornando uma prática corrente, levando à necessidade do uso de excipientes.<sup>(66)</sup> No início, eram utilizadas substâncias como a água, o leite, o vinho, o amido do pão, pois eram de utilização frequente no dia-a-dia e, de forma subconsciente, sabiam-se que eram substâncias seguras. É reportado na literatura que várias substâncias como o mel, o vinho, gomas e folhas eram utilizadas para mascarar o sabor desagradável de certos medicamentos. Em 1820, a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (USP) coloca a monografia da goma arábica na sua primeira edição.<sup>(30)</sup> Com o avançar do tempo mais substâncias se iam descobrindo e a manipulação das mesmas para a preparação de medicamentos ia ganhando forma. No início apenas um tipo de lactose estava disponível para a produção de comprimidos e cápsulas por

compressão direta. O estearato de magnésio era amplamente utilizado como lubrificante, embora houvesse pouco conhecimento da sua estrutura e capacidade de lubrificação. Desde 1970, que o conhecimento foi evoluindo rapidamente pois mais rigor era exigido em termos de qualidade e segurança, à medida que iam sendo criadas Autoridades Reguladoras e detetados mais casos de falhas de segurança.<sup>(68)</sup>

## 5.2. O papel dos excipientes nas formulações medicamentosas e a sua classificação

Como verificado, atualmente os excipientes não se limitam apenas a ser um suporte inativo na formulação medicamentosa. Podem aumentar a solubilidade do medicamento, a estabilidade, de modo a garantir a melhor segurança e eficácia durante o armazenamento e uso, auxiliar no enchimento ou atuar como diluente, garantir uma melhor adesão à terapêutica pela adição de cores ou sabores, entre outros. É a quantidade e a técnica de adição deste tipo de substâncias que vão determinar as suas funções nas formulações medicamentosas.<sup>(66)</sup> A idade do doente também desempenha um papel importante na seleção da forma farmacêutica, pela capacidade ou não de decompor determinada substância, de apresentar sistemas fisiológicos com desenvolvimento finalizado que permitam que o excipiente exerça a função que lhe foi atribuída, entre outros.<sup>(17,20,31)</sup> Após a administração de um medicamento por via oral, os comportamentos de PD/PK são diferentes daqueles quando administrados por via parentérica ou tópica. Com o avançar da ciência e descoberta de novas moléculas, a necessidade de novos e melhores excipientes acabou por surgir, nomeadamente, de sistemas de libertação controlada, direcionados, que permitissem uma redução de efeitos adversos, aumento da adesão à terapêutica pelo doente e ainda uma diminuição no tempo e custo adjacente ao tratamento.<sup>(66)</sup>

Normalmente, a prática de verificação bibliográfica relativa a excipientes atinge-se por meio das Farmacopeias, sejam elas a Ph. Eur., a USP ou a Farmacopeia Japonesa (JP), ou ainda os formulários de índole galénica, desde o português (Formulário Galénico Português; FGP) ao NF dos EUA. Aqui os excipientes costumam ser categorizados de acordo com as funções que desempenham nas formulações, no entanto a sua classificação também pode ter por base a sua origem:<sup>(67)</sup>

- Fonte animal: lactose, gelatina, ácido esteárico, cera de abelha, mel, lanolina, etc.;
- Fonte vegetal: amido, Hortelã-pimenta, açafraão, goma arábica, arginatos, etc.;
- Fonte mineral: fosfato de cálcio, sílica, talco, parafina, calamina, etc.;
- Fonte sintética: ácido bórico, sacarina, ácido láctico, polietileno glicol, polissorbatos, povidona, etc.

Quanto à sua função, quando utilizados em formas farmacêuticas sólidas podem atuar como aglutinantes, diluentes, lubrificantes, desagregantes ou plastificantes. Em formulações líquidas como solventes, co-solventes, tampões, agentes antimicrobianos, agentes emulsificantes, edulcorantes, corantes, entre outros (Tabela 5).<sup>(66)</sup>

Tabela 5. Classificação de excipientes quanto à sua função nas formas farmacêuticas e exemplos. Adaptado de Kar, 2019; Pifferi, 2003.<sup>(66,67)</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Função na formulação</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Diluentes</b>	Perfazer a quantidade necessária e tamanho de um comprimido quando a dosagem de substância ativa é insuficiente para o conseguir; aumentar a coesão entre as partículas; permitir a compressão direta; melhorar as propriedades de escoamento dos grânulos.	Lactose, Amido, Dextrose, Sorbitol, Manitol, Celulose microcristalina, Fosfato de cálcio dibásico dihidratado.
<b>Aglutinantes</b>	Assegurar que os comprimidos e os granulados sejam produzidos com a força mecânica necessária; diminuem a área de superfície e aumentam a coesão.  A utilização deve cingir-se ao mínimo possível uma vez que estas substâncias se opõem à desintegração do comprimido.	Goma arábica, Gelatina, Cozimento de amido, Glucose, Povidona, Carboximetilcelulose sódica, Polivinilpirrolidona.
<b>Deslizantes</b>	Aumentar as características de fluxo da mistura em pó.	Sílica Coloidal, Amido de milho, Talco.
<b>Desagregantes</b>	Facilitar a rutura ou desintegração do comprimido quando este entra em contacto com a água ou após a administração; promover a absorção de água pelos comprimidos, o qual intumesce até à sua desintegração.	Amido, Celulose, Croscarmelose, Crospovidona, Glicolato de amido sódico.
<b>Antiaderentes</b>	Diminuir a adesão dos grânulos ou das partículas do pó às faces das punções ou à parede da matriz.	Estearato de Magnésio, Talco, Amido, Celulose.
<b>Corantes</b>	Disfarçar a descoloração de fármacos, tornando-os mais atrativos e ainda permitir a sua identificação.	Hidroxipropilmetilcelulose, Etilcelulose, Polímeros do ácido acrílico.
<b>Edulcorantes</b>	Atribuir à formulação um sabor mais agradável ou disfarçar maus sabores. Frequentemente usados em comprimidos mastigáveis.	Sacarina, Aspartame, Manitol.
<b>Tampões</b>	Manter o pH das formulações. Atuam ligando os iões de hidrogénio em ácidos e doando iões de hidrogénio em bases.	Tampões de fosfato, Tampões de acetato, Tampões de fosfato de ácido cítrico.
<b>Conservantes antimicrobianos</b>	Prevenir o crescimento microbiano nas formulações por ação bacteriostática.	Álcool benzílico, Parabenos.
<b>Antioxidantes</b>	Controlar a oxidação ficando este oxida-	Ácido ascórbico, Tocoferol, Bissu-

<b>Categoria</b>	<b>Função na formulação</b>	<b>Exemplos</b>
	do ou bloquear uma reação em cadeia oxidativa.	Índice de sódio.
<b>Humectantes</b>	Auxiliar na humectação e dispersão das substâncias ativas hidrofóbicas reduzindo a tensão interfacial entre sólidos e líquidos nas suspensões.	Lauril sulfato de sódio, Lecitina, Polissorbato 80.
<b>Agentes anti espuma</b>	Impedir a formação de espuma pela redução de tensão de superfície e ligações coesivas da fase líquida.	Simeticone, Álcoois, Parafina, Estearatos.
<b>Plastificantes</b>	Afetar as propriedades mecânicas do filme, nomeadamente por redução das forças intermoleculares entre as cadeias do polímero aumentando a flexibilidade por aumento da deformabilidade ou da alongação do filme, baixando a resistência tênsil e o módulo de elasticidade do polímero.	Óleo de rícino, Triacetina, Monogliceridos acetilados, Propilenoglicol.
<b>Adsorventes</b>	Proteger da humidade através da capacidade de absorver ou adsorver líquidos ou gases.	Sílica gel, Carbono ativado.
<b>Solventes</b>	Auxiliam na dissolução da substância ativa através da quebra de ligações e redução de carga dos iões e aumento das forças de atração soluto-solvente.	Água, Álcool, Ácido acético, Álcool etílico.
<b>Co-solvente</b>	Aumentar a solubilidade do soluto nos solventes pela redução de tensão interfacial entre, predominantemente, soluções aquosas e solutos hidrofóbicos	Etanol, Sorbitol, Glicerina, Propilenoglicol.
<b>Agentes quelantes</b>	Proteger o medicamento de catalisadores que acelerem a reação oxidativa através de agentes quelantes que formam complexos com iões metálicos que inativam a sua atividade catalítica na oxidação do fármaco.	EDTA dissódico, Ácido tartárico, Ácido cítrico.
<b>Agentes emulsificantes</b>	Prevenir a coalescência dos glóbulos dispersos através da formação de barreiras na interface e redução da tensão interfacial.	Lauril sulfato de sódio, Cetrimida, Ésteres de macrogol, Ésteres de sorbitano.
<b>Agentes floculantes</b>	Evitar a aglutinação pela adição de um eletrólito que reduz a magnitude do po-	Amido, Alginato de sódio, Carbo-

<b>Categoria</b>	<b>Função na formulação</b>	<b>Exemplos</b>
<b>tes</b>	tencial zeta das partículas dispersas para induzir a formação de flocos em formulações em suspensão.	mero.
<b>Agentes gelificantes</b>	Formar gel.	Pectina, Gelatina, Carboximetilcelulose, Alginato de Sódio.
<b>Emolientes</b>	Modificar as características do veículo/pele de modo a auxiliar na penetração do ingrediente ativo pela pele.	Glicerina, Óleo mineral, Palmitato de isopropil.
<b>Base de supositórios</b>	Servir como base para a dissolução da substância ativa.	Manteiga de cacau, Glicerina, Óleo de coco, Polietileno glicol.
<b>Excipientes usados em aerossóis</b>	Desenvolver pressão no recipiente que expelle o fármaco.	Tricloromonofluormetano, Diclorodifluorometano.
<b>Solubilizantes</b>	Melhorar a solubilização de substâncias hidrofóbicas e aumento de biodisponibilidade.	Ciclodextrinas.
<b>Materiais de revestimento</b>	Proteção dos ingredientes do comprimido da deterioração por humidade e auxilia na deglutição de comprimidos com sabor desagradável.	Goma laca, Gelatina, Povidona.

No entanto, dependendo da quantidade e aplicabilidade do excipiente na formulação, este pode exercer diferentes funções, como é o caso do amido e da goma arábica. Quando o amido é empregue na forma seca pode atuar como desagregante, e como um aglutinante em formulações de comprimidos preparados pelo processo de granulação por via húmida. No caso da goma arábica, esta pode atuar como um agente emulsificante, estabilizador, de suspensão, aglutinante e viscosante, tudo dependendo da quantidade em que é adicionada. No entanto, o uso da goma arábica em concentrações mais elevadas pode levar a um aumento nos tempos de desintegração e dissolução.<sup>(66)</sup> Assim, é possível inferir que a integração dos excipientes tem de ser investigada pelo papel que vai exercer, respetivas quantidades e pela compatibilidade com as restantes substâncias da formulação, e que a inclusão dos excipientes deve contribuir de forma positiva para a qualidade e eficácia do produto final e não o contrário, independentemente da população alvo em causa. É assim possível distinguir algumas das propriedades ideais, e mais requeridas, aquando da necessidade de incluir excipientes nas fórmulas farmacêuticas:<sup>(66)</sup>

- química e fisicamente inerte na natureza;
- não reativo;
- estável em diferentes condições ambientais e meios;
- aumentar a estabilidade do medicamento;
- terapeuticamente inativo;
- não tóxico;
- não irritante;

- auxiliar na formulação;
- compatível com as restantes substâncias que complementam a formulação farmacêutica;
- melhorar a adesão do doente à terapêutica;
- farmacêuticamente estético e aceitável;
- económico;
- facilmente disponível;
- de preferência biodegradável;
- versatilidade de funções;
- esterilizável;
- puro.

### 5.3. O impacto dos excipientes no sistema fisiológico dos recém-nascidos

Apesar dos requisitos inerentes à aplicabilidade e escolha de excipientes e da exigência crescente de fabrico de medicamentos seguros, os excipientes foram deixando de ser considerados como substâncias inertes e com atividade farmacológica limitada. Após a administração de formulações medicamentosas a recém-nascidos foi verificado o desenvolvimento de efeitos adversos. Vários estudos demonstram que esta população está a ser exposta a excipientes prejudiciais à sua saúde e, relacionada com a imaturidade de sistemas de órgãos e/ou a doses mais elevadas do que as recomendadas para os adultos.<sup>(7,17,20,31–33,46,47,69)</sup> Isto reflete a necessidade de ter em consideração problemas de incompatibilidade inerentes das formulações, características próprias de cada substância e respetivas quantidades. Devido à informação limitada relativa à segurança dos excipientes na população recém-nascida, a manipulação galénica tem por base as quantidades normalmente utilizadas em adultos e peso/área da superfície corporal do doente, sem considerar o sistema fisiológico da população alvo e o estado de maturação dos seus órgãos.<sup>(6,70)</sup>

Como analisado na secção 2, apesar de alguma informação ser ainda escassa, sabe-se que a farmacologia dos recém-nascidos prematuros e de termo não é totalmente similar à dos adultos, pelo que os seus fatores fisiológicos e de desenvolvimento únicos influenciam a PK dos medicamentos administrados.<sup>(14)</sup> É necessário, por exemplo, considerar a utilização de fármacos com a função de substrato a transportadores específicos como a glicoproteína P. Qualquer medicamento que interaja com o ácido glutâmico ou outro neurotransmissor pode ter impacto no desenvolvimento cerebral do recém-nascido. Uma vez que a hipoglicemia é um fator de risco importante para o dano cerebral perinatal, devido à alta taxa metabólica e dependência de glucose como única fonte de energia do cérebro, qualquer fármaco que afete o metabolismo da glucose no lactente deve ser tido em consideração. Compostos que interajam com a enzima UGT1A1, o transportador hepático OATP2, o transportador MRP2 ou qualquer composto com uma ligação competitiva à albumina, podem aumentar o risco de desenvolvimento de *kernicterus*<sup>5</sup>, devido ao aumento de concentrações desta substância. A reduzida motilidade gastrointestinal pode ter efeitos imprevisíveis na biodisponibilidade pós-natal, visto que a taxa de absorção pode ser reduzida.<sup>(15)</sup> De igual forma, as enzimas hepáticas com impacto no metabolismo, como o CYP450 e as álcool desidrogenases (ADH), podem ainda encontrar-se não totalmente funcionais logo após o nascimento. Consequentemente, os recém-

---

<sup>5</sup> Encefalopatia induzida pela bilirrubina, causa de dano cerebral grave. Associada a qualquer ocorrência que desencadeie um aumento da produção de bilirrubina ou diminuição da eliminação da mesma.<sup>(130)</sup>

nascidos podem metabolizar os excipientes de forma tão diferente que tornam tanto o tempo de semivida como a taxa de eliminação superiores aos valores normais verificados em adultos.<sup>(3,15)</sup>

A maioria dos excipientes utilizados nos medicamentos disponíveis no mercado são já utilizados há muitos anos, acabando por ser considerados como Substâncias Geralmente Reconhecidas como Seguras (GRAS), tendo por base o uso extensivo e dados de segurança em adultos, como é o caso do etanol, propilenoglicol, álcool benzílico, parabenos, lactose, manitol, aspartame, polietileno glicol ou dos polissorbatos. No entanto, a exposição a estes excipientes pode ser relevante em populações com características específicas, como é o caso da exposição à lactose em doentes com intolerância à mesma, interferência com dietas cetogénias ou exposição ao aspartame em casos de fenilcetonúria<sup>6</sup>.<sup>(31)</sup>

No caso específico dos recém-nascidos em que a exposição a, por exemplo, etanol ou propilenoglicol pode resultar em toxicidade devido tanto às diferenças de maturação de PK/PD específicas da população como à partilha da mesma via de metabolização, sabe-se que o álcool benzílico e o propilenoglicol são metabolizados rapidamente em substâncias inócuas. O álcool benzílico é oxidado em ácido benzoico, o qual é conjugado com a glicina no fígado e excretado posteriormente como ácido hipúrico. Por outro lado, o propilenoglicol é metabolizado em ácido pirúvico, ácido acético e ácido láctico e, posteriormente, excretado na urina. Contudo, como analisado anteriormente, o sistema metabólico dos recém-nascidos ainda não se encontra totalmente desenvolvido nos primeiros dias de vida, sendo incapaz de metabolizar de forma efetiva estas substâncias. Apesar de as substâncias metabolizadas não serem prejudiciais, a acumulação das substâncias principais, sem terem sofrido metabolização, podem desencadear uma série de efeitos adversos.<sup>(20)</sup> No caso do metabolismo ineficiente do álcool benzílico, a acumulação pode provocar efeitos como a dispneia, sudação e perda da função motora, sendo que a elevada exposição à substância está normalmente associada a um atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral e por vezes morte. Quanto ao propilenoglicol, foi verificado que o tempo de semivida desta substância é 3 vezes superior no momento após o nascimento do que nos adultos, e que a exposição em níveis elevados tem sido associada a acidose láctica, depressão do SNC e a convulsões.<sup>(20,28,34,45)</sup>

O etanol, apesar de ser utilizado amplamente em fármacos para recém-nascidos e lactentes, contém uma PK e segurança farmacológica ainda não muito bem descritas. A informação sobre os efeitos fisiológicos do etanol é ainda limitada na população pediátrica exceto em casos de intoxicações agudas, onde os sinais de exposição normalmente incluem hipoglicemia, acidose láctica, taquicardia, hipotermia e distúrbios no SNC.<sup>(20,34,46)</sup>

---

<sup>6</sup> Doença caracterizada pela acumulação de fenilalanina nos fluidos corporais, devido, por exemplo, à reduzida atividade da fenilalanina hidroxilase.<sup>(14)</sup>

## 6. Reações adversas farmacológicas nos recém-nascidos

### 6.1. Acidentes históricos

São diversas as reações adversas associadas a substâncias ativas e excipientes reportadas na literatura devido a acidentes que foram ocorrendo ao longo do tempo (Tabela 6). O primeiro e mais dramático exemplo de toxicidade de excipiente ocorreu nos Estados Unidos em 1937. A introdução das sulfonamidas para o tratamento de infecções foi um grande avanço na terapia farmacológica, no entanto eram relativamente insolúveis em água, tornando a preparação farmacológica desafiante.<sup>(17,30)</sup> Em 1937 foi preparado o “Elixir de Sulfanilamida-Massengil”, que era constituído em 72% por dietilenoglicol, 10% por sulfanilamida e a restante proporção por água. O dietilenoglicol tornou o sabor da formulação bastante agradável e não foi reconhecida a toxicidade da substância.<sup>(17,71)</sup> Devido à toxicidade, o dietilenoglicol foi responsável pela morte de pelo menos 76 crianças, como resultado de acidose e insuficiência renal. Infelizmente, o uso da substância continuou, sendo posteriormente utilizado como solvente para o paracetamol, provocando a morte de crianças na Nigéria, Bangladesh e Haiti.<sup>(17,71)</sup> Por esta altura, foi também reportado o aumento de mortalidade em crianças que receberam uma combinação de penicilina e sulfafurazol, que levou ao desenvolvimento de *kernicterus*. As crianças afetadas manifestaram convulsões e os exames após a morte revelaram uma coloração amarela do cérebro. Só mais tarde é que os estudos demonstraram que as sulfonamidas apresentam uma afinidade de ligação mais elevada à albumina do que a bilirrubina, o que levou a um aumento da fração livre de bilirrubina no plasma.<sup>(17)</sup>

Anos mais tarde, o cloranfenicol foi associado à síndrome do bebé cinzento. Os lactentes desenvolviam distensão abdominal, vômitos, cianose, distúrbios cardiovasculares, respiração irregular e, posteriormente, morte. Estudos PKs realizados revelaram uma acumulação de cloranfenicol no plasma, o que afetou o metabolismo oxidativo celular, levando à instabilidade cardiovascular e morte. Apesar do conhecimento da associação entre a atividade reduzida da glucuronosiltransferase e a toxicidade da bilirrubina nos recém-nascidos, e que a principal via de metabolização do cloranfenicol envolvia a conjugação do ácido glucurónico, não se ponderou a possibilidade de se estar a administrar uma dose de fármaco demasiado elevada nesta população. Só mais tarde é que se verificou que uma redução na dosagem diária para metade evitaria o desenvolvimento da síndrome do bebé cinzento.<sup>(17)</sup>

No final dos anos 60, surgiram na Austrália múltiplos casos de envenenamento devido a um anti convulsionante. Os doentes epiléticos desenvolveram toxicidade à fenitoína por vários meses. Após investigação, foi divulgado que o excipiente sulfato de cálcio di-hidratado foi substituído erroneamente por lactose, o que levou a um aumento de absorção e, consequentemente, alteração da biodisponibilidade da fenitoína.<sup>(69)</sup>

Na França, uma formulação inadequada com talco para recém-nascidos resultou na morte de lactentes e crianças pequenas. O pó continha 6,3% de hexaclorofeno, pelo que as crianças desenvolveram encefalopatia. Um evento semelhante ocorreu em 1970 nos EUA, onde os recém-nascidos desenvolveram neurotoxicidade após a administração de um medicamento com hexaclorofeno na tentativa de reduzir a transmissão de uma estirpe de *Staphylococcus Aureus*.<sup>(17)</sup>

Em 1984, foi retirada do mercado uma formulação intravenosa de vitamina E após a morte de recém-nascidos, o conhecido caso do E-Ferol. Na formulação era utilizado polissorbato 80 como emulsificante, que tornavam a vitamina E miscível com a água.<sup>(17)</sup> Foi verificado o envenenamento relacionado com o polissorbato, com a manifestação de trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia e ascite. Segundo Balistreri *et al*, provocou a morte de 38 recém-nascidos, e outros 43 casos sofreram efeitos graves, sendo que a maioria dos afetados apresentava um baixo peso de nascimento.<sup>(31,72)</sup>

Em meados de 1987, verificou-se uma toxicidade ao propilenoglicol em recém-nascidos prematuros com peso <1500g após a exposição prolongada de até 3000 mg/dia, durante, no mínimo, 5 dias. Este excipiente era empregue como solvente em formulações para nutrição parentérica, acabando por provocar toxicidade por hiperosmolaridade, acidose láctica, creatinina ou bilirrubina, onde os lactentes acabaram por exibir efeitos adversos como convulsões e/ou hemorragias intracranianas. Foi estimado que o tempo de semivida do propilenoglicol nesta população era de 10-31h, valores bastante superiores aos normalmente constatados em adultos (2-5h).<sup>(31)</sup>

De forma similar, a segurança de altas doses de álcool benzílico foi amplamente questionada a partir da década de 1980, quando foi verificada uma possível associação entre a utilização desta substância como excipiente em formulações administradas em recém-nascidos prematuros e de termo e um aumento da mortalidade.<sup>(32)</sup> Após uma exposição mínima de 130 mg/kg/dia, constatou-se a ocorrência de um elevado hiato aniônico (*Anion Gap*) e acidose metabólica a partir do segundo dia de exposição, seguido de efeitos clínicos como bradicardia progressiva, respiração ofegante, convulsões e por vezes morte. Após análise, observou-se que este quadro clínico ocorreu devido à incompleta maturação do sistema de órgãos necessários para a degradação do álcool benzílico.<sup>(31,32)</sup>

O propofol, um anestésico parentérico de ação curta, foi amplamente aceite e utilizado na indução e manutenção de anestesia em adultos e crianças. No entanto, começaram a surgir relatos de mortes de crianças após o uso desta substância, devido ao desenvolvimento de acidose metabólica grave e lipemia. O mecanismo associado à origem da acidose metabólica em crianças sem hipoxemia não foi reconhecido, no entanto a dose administrada era consideravelmente maior do que a recomendada para outros grupos etários, aumentando assim o risco associado à extensão de exposição ao fármaco.<sup>(17)</sup>

Tabela 6. Principais eventos históricos de reações adversas farmacológicas nos recém-nascidos e respetivo mecanismo envolvido. Adaptado de Allegaert, 2018; Choonara, 2002; Osterberg, 2011; Valeur, 2018; Shehab, 2009; Golightly, 1988; Balistreri, 1986; Pilapil, 1966. <sup>(14,17,30-32,69,72,73)</sup>

Evento	Substância (s)	Mecanismo envolvido
“Elixir De Sulfanilamida-Massengil”	Dietilenoglicol	Toxicidade resultante de acidose metabólica e insuficiência renal desencadeada pelo dietilenoglicol.
“Kernicterus”	Sulfafurazol	As sulfonamidas apresentam uma afinidade de ligação à albumina superior à bilirrubina, aumentando a fração livre desta última. Desencadeia o surgimento de convulsões e coloração amarela do cérebro.

Evento	Substância (s)	Mecanismo envolvido
“Síndrome do Bebê Cinzento”	Cloranfenicol	A reduzida capacidade de glucuronidação do recém-nascido resultou na acumulação de cloranfenicol e subsequente disfunção mitocondrial e colapso do sistema circulatório.
Envenenamento	Fenitoína e lactose	A utilização errônea de lactose como excipiente em vez de sulfato de cálcio di-hidratado desencadeou a uma interação com a fenitoína originando um aumento da absorção e biodisponibilidade desta última, provocando toxicidade.
Formulação inadequada de talco	Hexaclorofeno	Toxicidade causada por hexaclorofeno com manifestações de irritação gastrointestinal, desidratação e choque, acompanhado por efeitos neuromusculares.
E-Ferol	Polissorbato 80	O polissorbato 80 utilizado nas formulações de vitamina E provocava efeitos tóxicos nos tecidos renais e hepáticos.
Toxicidade do propilenoglicol	Propilenoglicol	Devido ao superior tempo de semi-vida do propilenoglicol nos recém-nascidos, eram desencadeados eventos de toxicidade por hiperosmolaridade, acidose láctica, creatinina ou bilirrubina que acabavam por provocar convulsões e/ou hemorragias intracranianas.
A segurança do álcool benzílico	Álcool benzílico	A reduzida capacidade dos recém-nascidos na degradação do álcool benzílico desencadeou o surgimento de um elevado <i>Anion Gap</i> e acidose metabólica com consequente manifestação de bradicardia, respiração ofegante, convulsões, e por fim, morte.
Risco de exposição ao propofol	Propofol	Desenvolvimento de acidose metabólica grave e lipemia na população pediátrica devido ao efeito enfraquecedor do propofol da função mitocondrial pela suspensão da fosforilação oxidativa.

## 6.2. O panorama atual

O aumento do reconhecimento dos excipientes como potenciais fontes de toxicidade em recém-nascidos levou a uma revisão retrospectiva dos registos médicos de utentes admitidos na unidade de neonatologia e outras unidades pediátricas do hospital universitário de Michigan. <sup>(32)</sup> A recolha de dados ocorreu entre 1 de novembro de 2004 e 31 de outubro de 2005 e, durante este período, 1190 recém-nascidos com menos de 28 dias de idade foram incluídos no estudo, sendo que 39% receberam pelo menos um fármaco constituído ou por álcool benzílico ou por propilenoglicol. Dos 170 casos de exposição ao álcool benzílico ou ao propilenoglicol, 109 ocorreram na unidade de cuidados intensivos de neonatologia e a média de exposição a cada um foi de, respetivamente, 4.5 mg/kg/dia e 205.9 mg/kg/dia. Os doentes com a necessi-

dade de administração de fármacos por perfusão contínua receberam doses significativamente mais altas do que os doentes que receberam fármacos por perfusão intermitente. Fármacos com substâncias ativas como o midazolam, fenobarbital, brometo de pancurônio e dexametasona estiveram envolvidos em 60, 38, 32 e 16 episódios e exposição a álcool benzílico, respectivamente. Quanto à exposição ao propilenoglicol, o lorazepam, fenobarbital e digoxina foram os únicos fármacos envolvidos. No caso dos recém-nascidos que receberam os fármacos por perfusão contínua, a média de exposição a álcool benzílico e propilenoglicol foi de respectivamente 21 e 180 vezes superior à administração diária aceitável na altura. Verificou-se ainda que a exposição a estes dois excipientes era mais comum em prematuros tardios e recém-nascidos de termo, sendo que aproximadamente 16% dos doentes expostos a álcool benzílico ou propilenoglicol apresentavam um peso corporal inferior a 1500g, 25% um peso corporal entre 1500g e 2500g e 59% um peso corporal superior a 2500g. Foi considerado que a população de prematuros possa representar os lactentes com mais patologias associadas e que possuem uma maior probabilidade de receber de forma mais frequente e prolongada terapias farmacológicas com constituintes como o álcool benzílico e o propilenoglicol, pelo que assim se explicam os dados de alta prevalência de exposição a estes excipientes nestas faixas etárias.<sup>(32)</sup>

Em março de 2011, a FDA alertou os profissionais de saúde relativamente a graves problemas de saúde em recém-nascidos prematuros expostos a uma solução oral de lopinavir e ritonavir (Kaletra<sup>®</sup>, AbbVie, Lda.), uma associação antiviral para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esta solução oral apresentava quantidades relevantes de propilenoglicol e etanol que, tendo em conta o mecanismo de metabolização efetuado pelos recém-nascidos, provocava a ocorrência de problemas graves cardíacos, renais e/ou respiratórios. Desta forma, as Autoridades Competentes notificaram a adição da seguinte expressão durante a revisão da rotulagem: “O uso de Kaletra<sup>®</sup> solução oral deve ser evitado em recém-nascidos prematuros até 14 dias após a data prevista, ou em recém-nascidos de termo com menos de 14 dias de idade, a menos que um profissional de saúde acredite que o benefício de usar Kaletra<sup>®</sup> solução oral para tratar a infeção por HIV imediatamente após o nascimento supere os potenciais riscos. (...)”. Mais recentemente, foi divulgada a hipótese de que a toxicidade resultasse, provavelmente, de uma interação excipiente-excipiente.<sup>(31)</sup> Mais tarde, e após a publicação de um ensaio clínico aleatorizado sobre a *Neonatal Abstinence Syndrome*<sup>7</sup> (Síndrome de Abstinência dos Recém-nascidos), onde foi comparada a menor duração do tratamento e menor tempo de internamento entre a buprenorfina sublingual e a morfina oral, analisaram-se dados preliminares sobre a concentração sanguínea de etanol dos recém-nascidos, onde se verificou que o etanol era eliminado rapidamente entre as doses. Nenhum nível de etanol foi superior a 7 mg/dl, limite sugerido pela Academia Americana de Pediatria após a administração de uma dose única. Contudo, aproximadamente um terço dos lactentes apresentava uma concentração acima do limite sugerido pela EMA numa orientação divulgada. A maioria das crianças com valores mais elevados estava a receber de forma concomitante fenobarbital, que também continha etanol.<sup>(74)</sup>

---

<sup>7</sup> Comumente associado ao uso materno de opioides, define-se como um espectro de manifestações clínicas observadas nos recém-nascidos devido à suspensão de exposição intrauterina a substâncias farmacológicas.<sup>(131)</sup>

Mais tarde, entre 1 de julho de 2012 e 30 de junho de 2013, uma revisão retrospectiva de registos médicos foi realizada na unidade de cuidados intensivos de neonatologia no centro médico da universidade de Maryland. Dos 106 doentes incluídos, com idades gestacionais inferiores a 30 semanas e peso inferior a 1500g, 98% deles foram expostos a pelo menos um dos excipientes acima mencionados (propilenoglicol, álcool benzílico e etanol) e 85% receberam dois ou mais. Adicionalmente, 11% foram expostos aos excipientes em valores superiores aos recomendados na época pela OMS e FDA para adultos e a frequência de exposição ao álcool benzílico, ao propilenoglicol e ao etanol foi de, respetivamente, 34%, 88% e 86%. Cerca de oito fármacos continham álcool benzílico, sendo que o doente com maior exposição recebeu 922,5mg durante 16 dias, tendo acabado por morrer ainda antes da alta médica. Foi ainda demonstrado que o aumento da necessidade de suporte respiratório e diagnóstico de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante e persistência do canal arterial possuíam uma alta probabilidade de associação com a exposição ao álcool benzílico. Quanto ao propilenoglicol, esta substância esteve presente em sete dos fármacos usados na unidade de cuidados intensivos e a exposição média desta substância nos 93 doentes foi de 6,3 mg/kg. O doente com maior duração de exposição recebeu 3081 mg durante um período de 120 dias, tendo acabado por morrer. Dois preditores significativos de estarem a ser exposto a doses elevadas de propilenoglicol foram a enterecolite necrosante e a manifestação de convulsões. Por último, o etanol esteve presente em dez dos fármacos utilizados nessa unidade de cuidados, sendo que 92 dos doentes estiveram expostos a 0,01 m/kg/dia daquela esta substância e o doente com exposição mais alta recebeu 74 ml durante um período de 204 dias. Os preditores de uma exposição alta a etanol incluíam uma extensão do tempo de permanência em cuidados e displasia bronco pulmonar, sendo que 6,1% dos doentes acabaram por necessitar de ventilação oscilatória de alta frequência.<sup>(31)</sup>

Apesar de a EMA e da FDA indicarem de forma maioritária apenas o etanol, o álcool benzílico e o propilenoglicol como os excipientes a evitar no desenvolvimento de formulações pediátricas, nomeadamente para recém-nascidos, efeitos nocivos têm também surgido com outras substâncias, como os polissorbatos, parabens, benzoatos, sacarina sódica, sorbitol e cloreto benzalcónico.<sup>(3,34,75)</sup> No que diz respeito a dados provenientes dos EUA, o polissorbato 20 e o polissorbato 80 são os surfactantes mais comumente utilizados em formulações biológicas.<sup>(47)</sup> A base de dados Dailymed reflete que ambas as substâncias são empregues como excipientes em 12194 fármacos, encontrando-se listadas como substâncias inativas em formas farmacêuticas para administração oral, parentérica, oftálmica e tópica.<sup>(76)</sup> A FDA concedeu ao polissorbato 80 o estatuto de GRAS e, de acordo com a OMS, a dose oral máxima diária é de 25 mg/kg. Quando administrado em formulações parentéricas, os polissorbatos degradam-se rapidamente por hidrólise devido às estereases presentes no plasma. Os ácidos gordos, consequentemente, sofrem metabolização por  $\beta$ -oxidação levando à formação de dióxido de carbono, que é expirado. O polioxietileno sorbitano é excretado pela urina e, em menor grau, pelas fezes. São vastos os dados de segurança existentes sobre o uso dos polissorbatos como excipientes em formulações para adultos, daí a resistência da sua classificação como seguros, bem tolerados e considerados não tóxicos, não irritantes e não cancerígenos. No entanto, estes dados não são tão facilmente extrapoláveis aquando da necessidade de aplicação na pediatria.<sup>(47)</sup>

Foi relatado na literatura um caso de um recém-nascido alegadamente saudável que se apresentou num hospital regional da Bélgica com taquicardia supraventricular. A arritmia cessou espontaneamente antes de qualquer tentativa de manobra. De modo a prevenir a recorrência da arritmia, o médico prescreveu uma dose de  $1200 \text{ mg/m}^2 = 47 \text{ mg/kg}$  de amiodarona, sem determinar a via de administração. A amiodarona, utilizada em taquiarritmias ventriculares e supraventriculares, é considerado um fármaco relativamente seguro, principalmente por via entérica em doentes pediátricos, devido à sua baixa ação inotrópica negativa. A “dose oral” prescrita foi administrada por via intravenosa durante um período de 30 minutos (preparação infundida em glicose). O lactente permaneceu estável durante a perfusão, no entanto, trinta minutos após o final da mesma, piorou repentinamente com hipotensão profunda e a necessitar de ressuscitação cardiopulmonar. Foi iniciado um suporte inotrópico de altas doses de epinefrina e dobutamina e adaptado o tratamento de suporte, tendo em conta a estabilização hemodinâmica. Durante as primeiras 24 horas, o recém-nascido desenvolveu falha múltipla de órgãos com insuficiência hepática e renal aguda, isquemia miocárdica e encefalopatia grave, contudo posteriormente a função dos órgãos foi recuperando lentamente. De modo a determinar a causa do evento principal, foram descartadas todas as outras etiologias principais, desde alergias ou infeções que pudessem causar choque profundo e, após isso, concluiu-se que a causa mais provável desta reação adversa foi a dose 10 vezes superior à recomendada de administração intravenosa da substância ativa amiodarona. Procedeu-se então à análise dos níveis séricos de amiodarona e desetilamiodarona e verificou-se que as concentrações séricas mais altas nunca excederam as concentrações comuns de estado estacionário. Apesar de a dosagem dos excipientes não estarem disponíveis, a hipótese de o álcool benzílico e o polisorbato 80 terem desencadeado a ocorrência do choque cardiogénico pareceu plausível, uma vez que a concentração plasmática de amiodarona e desetilamiodarona nunca atingiram níveis tóxicos.<sup>(77)</sup>

De modo a descrever a extensão de administração de excipientes considerados perigosos e explorar as covariáveis associadas ao seu uso, foi realizado um estudo em recém-nascidos hospitalizados na Europa entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2012. Estiveram envolvidos 21 países europeus: Áustria, Bélgica, Bulgária, Inglaterra, Estónia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Holanda, Lituânia, Malta, Noruega, Portugal, Roménia, Sérvia, Eslovénia, Espanha e Suíça, com a participação de 89 unidades de cuidados intensivos de neonatologia. Um total de 726 lactentes receberam 2199 prescrições para 562 medicamentos contendo 246 ingredientes ativos. A informação relativa aos excipientes presentes encontrava-se disponível em 94% dos produtos com 95% das prescrições. Foram encontrados excipientes considerados perigosos em 31% das prescrições, sendo que 22 % continham mais do que um excipiente considerado perigoso. No total, 27% dos produtos que continham excipientes considerados perigosos, quase dois terços dos recém-nascidos que receberam os fármacos foram expostos a pelo menos um dos excipientes. Os parabenos foram os mais administrados, usados em 297 das prescrições administradas a 313 recém-nascidos, de seguida a sacarina sódica, benzoatos, propilenoglicol, sorbitol, etanol polissorbato 80 e por último cloreto de benzalcónico. No entanto, o maior número de prescrições com os excipientes acima mencionados estava associado ao grupo ATC A (na maioria vitaminas por via entérica). Relativamente à variação de administração de excipientes e a vida de administração, foi verificado que a via pa-

rentérica foi associada a uma menor probabilidade de administração para parabenos, polissorbato 80, benzoatos, propilenoglicol e sorbitol. A sacarina sódica foi encontrada exclusivamente em formulações entéricas e o etanol em 79% destas, sendo que o cloreto de benzalconio foi verificado em 85% das prescrições de formulações tópicas. Uma possível justificação para este acontecimento é o facto de as formulações para administração parentérica serem normalmente produzidas em formato de dose única onde os conservantes acabam por ser evitados por não serem necessários, pelo que esta via de administração acaba por apresentar menos excipientes considerados perigosos comparando com as formulações tópicas e entéricas. Foi ainda efetuada uma análise comparativa relativamente às substâncias e idades gestacionais, sendo que foi observado para os parabenos, bezoatos e etanol uma maior utilização em recém-nascidos prematuros extremos do que em recém-nascidos de termo, como verificado pela prescrição entérica de niastina, que contém parabenos e etanol e que foi de mais frequente prescrição em recém-nascidos prematuros extremos do que de termo.<sup>(33)</sup>

Assim, é possível verificar que os recém-nascidos e lactentes são mais suscetíveis a efeitos adversos relacionados com formulações medicamentosas e excipientes do que os adultos. Apesar de muitas das formulações terem de ser preparadas extemporaneamente, devido a não se encontrarem ainda disponíveis e/ou autorizadas para aquela população alvo, não se tem em consideração o facto de as suas funções hepáticas e renais não se encontrarem totalmente desenvolvidas, pelo que os seus perfis de PK/PD variam substancialmente e os perfis de segurança pediátrica de excipientes relacionados à idade e ao desenvolvimento geralmente diferem dos adultos.

## **7. As abordagens Regulamentares dos Estados Unidos da América e da União Europeia**

A investigação, desenvolvimento e disponibilização de alternativas terapêuticas no mercado para a população pediátrica é um desafio mundial, devido tanto a serem uma população vulnerável, com várias considerações éticas e deontológicas, mas também porque nem sempre o retorno económico é compensador.<sup>(5,78)</sup> Por este motivo, ao depararem-se com a limitação de medicamentos pediátricos disponíveis no mercado e com o aumento do uso *off-label*, tanto os EUA como a UE adotaram um sistema de obrigações e incentivos para as empresas farmacêuticas, na forma de legislação, de modo a aumentar o número de indicações aprovadas para este grupo da população. Os EUA como pioneiros na área, com a criação de duas leis diferentes, o BPCA e o *Pediatric Research Equity Act* (PREA), que em 2012 se tornaram permanentes com a aprovação da Lei de Segurança e Inovação da FDA, e a UE, com abordagens semelhantes, na criação do Regulamento Pediátrico, que entrou em vigor em 2007.<sup>(78)</sup>

### **7.1. Evolução regulamentar**

#### **7.1.1. EUA**

O BPCA tornou-se lei em 2002, tendo sido reautorizado ao longo do tempo pela FDA. Os objetivos desta iniciativa regulamentar são encorajar a indústria farmacêutica na realização

de estudos pediátricos, de modo a melhorar a informação de medicamentos patenteados usados em crianças, concedendo uma exclusividade de patente adicional de 6 meses, priorizar as áreas terapêuticas com mais necessidades e patrocinar ensaios clínicos, pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), com medicamentos não patenteados que necessitam de investigação na área pediátrica. Iniciou-se em 2002 com a priorização de estudos de medicamentos para pediatria com patente já extinta, com base na necessidade de informação adicional de segurança, efetividade ou reformulação, e patrocínio de ensaios clínicos e outros estudos investigacionais de modo a providenciar dados à FDA para atualização de rotulagens existentes. Em 2017, o BPCA estipula que pretende disseminar dados já recolhidos e proceder com investigações para a identificação de potenciais biomarcadores para doenças e condições pediátricas.<sup>(37)</sup>

O PREA permite que a FDA exija estudos pediátricos para determinados fármacos, para a(s) mesma(s) indicação(ões) para (as) qual(is) a autorização é solicitada em adultos, usando formulações apropriadas a cada grupo etário, de modo a obter informação pediátrica para o produto.<sup>(37)</sup>

Estas iniciativas legislativas desencadearam um aumento no número de estudos pediátricos, sendo que em abril de 2020 eram já detetadas 854 alterações a rotulagens pediátricas de fármacos já aprovados.<sup>(79)</sup> No entanto, o aumento foi menor para a faixa etária dos recém-nascidos e mais baixa ainda para os recém-nascidos prematuros. Assim, em 2012, a Lei de Inovação e Segurança da FDA reconheceu a necessidade de incluir os recém-nascidos nos ensaios clínicos e impôs obrigações adicionais, como a justificação de qualquer exclusão deste subgrupo pediátrico dos estudos desenvolvidos no âmbito de obterem a recompensa do BPCA.<sup>(78)</sup>

### 7.1.2. UE

O Regulamento Pediátrico entrou em vigor em 2007, sendo aplicável a todos os Estados-Membros da UE. As disposições regulamentares aplicáveis foram semelhantes aos da legislação americana, sendo aplicável a extensão do certificado de proteção suplementar por 6 meses para medicamentos com um Plano de Investigação Pediátrica (PIP)<sup>8</sup> aprovado. Quanto aos requisitos e obrigações, existem elementos ligeiramente diferentes, uma vez que a legislação da UE também se aplica aos medicamentos órfãos e a medicamentos já autorizados. Adicionalmente, foram introduzidas medidas de apoio ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos de forma a estimular a pesquisa, permitindo o acesso a aconselhamento científico e assistência protocolar (aconselhamento científico para medicamentos órfãos destinados a doenças raras) de forma gratuita, podendo ser solicitado a qualquer momento durante o desenvolvimento farmacêutico.<sup>(78,80)</sup>

Numa avaliação efetuada ao Regulamento Pediátrico em 2020, é verificado que o aumento de disponibilidade de medicamentos pediátricos na UE não ocorreu de forma similar à dos EUA. Sabe-se ainda que mais de 1000 PIPs foram acordados até ao final de 2018, que

---

<sup>8</sup> Apresenta como objetivo garantir que todos os dados necessários para suporte à autorização de um medicamento para uso na população pediátrica são disponibilizados, através de estudos nesta população, com a descrição de todos os ensaios planeados e respetivos resultados das investigações clínicas com o fármaco.<sup>(132)</sup>

houve um aumento de cerca de 8,3% de ensaios pediátricos (188 ensaios exclusivamente pediátricos) em 2007 para 12,4% (473 ensaios exclusivamente pediátricos) em 2016. Quanto ao uso do aconselhamento científico gratuito, verificou-se também um aumento de 7,6% do total de aconselhamentos fornecidos pela Agência em 2007 para 24,4% do total em 2016. É importante ainda realçar que os ensaios clínicos com inclusão de recém-nascidos integraram mais de um quarto de todos os PIPs aprovados, no entanto, a inclusão desta subpopulação pediátrica ocorreu, na maioria, a pedido da EMA, pois inicialmente não eram envolvidos nos planos.<sup>(5)</sup>

## 7.2. O processo de aprovação de pedidos de introdução de medicamentos no mercado e os planos de investigação pediátrica

As novas potencias substâncias são investigadas em laboratório, posteriormente em animais, e por fim, após autorização de realização de ensaios clínicos pela entidade nacional competente, em humanos voluntários e posteriormente em doentes. A avaliação de todos os dados provenientes destas etapas permite compreender o mecanismo de ação do medicamento e providenciar detalhes que possibilite à Autoridade Regulamentar Competente (FDA, EMA, ...) avaliar os potencias benefícios e riscos do fármaco e auxiliar na decisão de se este pode ou não ser disponibilizado no mercado.

### 7.2.1. EUA

No que diz respeito a medicamentos originais, a FDA avalia a autorização de um novo fármaco após o promotor ter testado a nova molécula quanto à sua atividade farmacológica e potencial de toxicidade em animais, pretendendo posteriormente testar o seu potencial terapêutico em humanos. É neste ponto que o estado legal da molécula se altera sob a alçada da FDA e se torna uma nova substância sujeita a requisitos específicos do sistema regulamentar de medicamentos.<sup>(81)</sup> No entanto, existem cinco tipos de pedidos para aprovação de medicamentos:<sup>(82)</sup>

- Novo medicamento para uso investigacional, onde antes da distribuição do medicamento experimental é necessária uma aprovação por parte da FDA. Dependendo da condição a que se destina e as condições envolventes, existem três tipos de pedidos para medicamentos para uso investigacional: <sup>(82,83)</sup>
  - Submissão por um médico, que inicia e realiza a investigação e cujo fim imediato é o medicamento experimental ser administrado ou dispensado na clínica.
  - Uso urgente, que permite a autorização de um uso experimental de um medicamento pela FDA em situações onde a necessidade de uso não permite proceder com o pedido normal. Normalmente é usado para doentes que não cumprem os critérios de inclusão de um protocolo de estudo existente, ou mesmo na existência de um protocolo de estudo aprovado;

- Pedido de investigação de nova substância para tratamento com fármacos experimentais que demonstram resultados promissores nos ensaios clínicos no âmbito de condições de vida graves ou que colocam a vida em risco.

Seja qual for o tipo de pedido em causa, deve ser providenciada informação relativa aos estudos não-clínicos farmacológicos e toxicológicos que permitam a avaliação de que o produto é suficientemente seguro para a testagem inicial em humanos, à composição, fabricante, estabilidade, controlos utilizados durante o fabrico da substância ativa e do produto acabado, detalhes dos protocolos clínicos propostos, de modo a avaliar se os ensaios de fases iniciais não irão expor os doentes a riscos desnecessários, e dos investigadores clínicos envolvidos, de modo a averiguar se têm as qualificações necessárias para cumprir com os seus deveres durante os ensaios.<sup>(82)</sup>

- Novo medicamento: quando o promotor acredita existir evidência de suporte suficiente relativa à segurança e eficácia do medicamento é efetuado de forma formal o pedido de aprovação do novo medicamento para disponibilização e comercialização no mercado dos EUA. Aqui deve ser providenciada informação relativa à segurança e segurança do fármaco no uso proposto, se o benefício supera os riscos, detalhes da embalagem, métodos de fabrico e adequabilidade dos controlos utilizados para manter a qualidade do medicamento.<sup>(83,84)</sup>
- Pedido abreviado de um novo medicamento, quando se pretende obter a aprovação de um medicamento genérico. Designa-se por abreviado uma vez que não é necessário incluir dados não-clínicos e clínicos, em animais e humanos respetivamente, para estabelecer a segurança e efetividade. O pedido deve demonstrar por bases científicas, através de estudos de bioequivalência, que o novo produto tem o mesmo desempenho e a mesma quantidade de substância ativa é disponibilizada no mesmo espaço de tempo na corrente sanguínea do doente que o medicamento inovador.<sup>(83,85)</sup>
- *Over-the-Counter Drugs* (Medicamentos não sujeitos a receita médica), disponibilizados aos doentes sem a necessidade de uma prescrição médica.<sup>(83)</sup>
- Pedido de produto biológico, aprovado para comercialização sob as disposições do *Public Health Service Act* (Lei do Serviço de Saúde Pública)<sup>9</sup>. É providenciada informação relativa ao processo de fabrico, caracterização química, farmacológica, da farmacologia clínica e efeitos médicos do produto.<sup>(83)</sup>

No final, toda a informação relativa ao novo medicamento é revista e avaliada pelo Centro de Investigação e Avaliação de Medicamentos (CDER), verificando que os benefícios que o fármaco irá trazer superam os riscos conhecidos e potencialmente associados. O processo de aprovação inclui assim:<sup>(81)</sup>

---

<sup>9</sup> Os produtos biológicos encontram-se sujeitos às disposições do *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* e do *Public Health Service Act*. Devido à complexidade de fabrico e caracterização dos produtos biológicos, a última Lei enfatiza a importância de controlos de fabrico apropriados ao produto.<sup>(133)</sup>

- Análise da patologia para o qual o fármaco foi desenvolvido e tratamentos já disponíveis no mercado;
- Avaliação do benefício clínico e informação de risco submetida pelo fabricante, incluindo quaisquer incertezas ou dados menos positivos ou incompletos;
- Reconhecimento das estratégias de gestão e mitigação de risco propostas, incluindo informações do produto com a descrição de benefícios e riscos de forma clara e como estes últimos podem ser detetados e geridos.

Só após esta verificação é que a FDA pode decidir se aprova ou não a comercialização do fármaco.

No que diz respeito a medicamentos pediátricos, aquando da submissão de um novo pedido de comercialização para uma nova substância ativa, indicação terapêutica, forma farmacêutica, via de administração, etc., é necessária a apresentação de um Plano de Estudo Pediátrico inicial (iPSP).<sup>(86)</sup>

O *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (Lei Federal dos Alimentos, Medicamentos e Cosméticos)<sup>10</sup> dos EUA requer que o iPSP inclua os planos de estudos pediátricos que se pretendem realizar, o respetivo desenho, objetivos, grupos etários incluídos e abordagem estatística. Segundo o *Guidance for Industry – Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans* (Guia para a Indústria – Planos de Investigação Pediátrica: Conteúdo e Processo de Submissão de Planos de Investigação Pediátrica Iniciais e Corrigidos) é requerida a seguinte estruturação de informação, tal como detalhado na Tabela 7: descrição da patologia e alternativas terapêuticas, características do fármaco, extrapolação planeada, plano de pedido de isenção, plano de pedido de deferimento de estudos pediátricos, plano de desenvolvimento não-clínico e clínico, plano de desenvolvimento de formulação apropriada à idade e cronograma do plano de investigação pediátrica de acordo com as projeções do programa de desenvolvimento farmacológico. No que diz respeito às especificações da formulação e necessidade de a forma farmacêutica ser adequada à população pediátrica, apenas é dedicada a secção de “Desenvolvimento de uma formulação apropriada à idade” com advertência de que caso a formulação atual não seja adequada a todas as faixas etárias, o promotor deve providenciar planos específicos para o desenvolvimento de formulações apropriadas à idade para todas os grupos pediátricos incluídos no estudo. Adicionalmente, devem ser providenciados detalhes de medidas a tomar de modo a garantir o desenho apropriado da formulação farmacêutica, incluindo as vias de administração a utilizar nos estudos pediátricos. Como bibliografia de apoio a este último requisito, o Guia para a Indústria relativo aos Planos de Investigação Pediátrica identificada a *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use* (Norma Orientadora no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico) da EMA para considerações adicionais sobre formulações apropriadas à idade.<sup>(86)</sup>

---

<sup>10</sup> Lei que permite à FDA regular dispositivos médicos, cosméticos e medicamentos e estabelecer padrões para produtos alimentares. Protege os consumidores de produtos ilegais, com dados insuficientes de segurança ou mal identificados disponibilizados no mercado.<sup>(134)</sup>

### 7.2.2. UE

O processo de pedido de AIM na UE apresenta determinadas diferenças quando comparado com o procedimento do pedido realizado nos EUA. Na UE existem quatro tipos de procedimentos de pedido de AIM:<sup>(87)</sup>

- Centralizado, com a submissão do pedido de AIM de forma única à EMA, que coordena a avaliação para posterior comercialização simultânea em todos os Estados-Membros da UE;
- Descentralizado, com a submissão do pedido de AIM em vários Estados-Membros simultaneamente;
- Reconhecimento mútuo, pedido de reconhecimento de uma AIM puramente nacional pré-existente noutra Estado-Membro;
- Nacional, pedido de AIM permitida num único Estado Membro da UE.

No entanto, caso o medicamento seja biológico, órfão, para uma terapia avançada ou com uma nova substância ativa indicada para o HIV, cancro, doença neurodegenerativa, diabetes, doença autoimune ou qualquer outra disfunção imune ou para uma doença viral, é obrigatório o pedido de AIM por procedimento centralizado.<sup>(88)</sup>

Seja qual for o procedimento em causa, o Dossier de apoio ao pedido deve incluir:<sup>(89)</sup>

- Módulo 1 – Administrativo - com informação administrativa e de prescrição específica para cada país onde se pretende introduzir o fármaco;
- Módulo 2 - com resumos de informação dos módulos 3,4 e 5;
- Módulo 3 – Qualidade - com informação relativa a dados de qualidade tanto da substância ativa como do produto acabado, desde composição, dados do fabricante, de estabilidade e controlos;
- Modulo 4 – Não-clínico - com protocolos e resultados dos estudos toxicológicos e farmacológicos realizados em animais;
- Modulo 5 – Clínico – com protocolos e resultados dos ensaios clínicos realizados em humanos.

No entanto, o tipo de informação descrita em cada modulo e a inclusão do mesmo pode diferir de acordo com a base legal, representada na Diretiva 2011/83/EC, em que se vai fundamentar o pedido, isto é, se é um medicamento original, genérico, entre outros.<sup>(87,90)</sup>

Os dados submetidos nos cinco módulos acima indicados serão avaliados após o pedido de AIM ser efetuado às Autoridades Regulamentares Competentes, EMA, INFARMED, dependendo do tipo de procedimento escolhido. Sendo o objetivo principal da avaliação do medicamento o balanço benefício-risco inerente, é necessário que os benefícios do medicamento superem os seus riscos.<sup>(91)</sup>

O artigo 7º do Regulamento Pediátrico especifica que os pedidos relativos a um medicamento ainda não autorizado na UE devem incluir resultados de todos os estudos pediátricos realizados em conformidade com um PIP previamente aprovado, de modo a serem considera-

do válidos e apoiar possíveis autorizações de medicamentos para esta população. Isto significa que antes da submissão do pedido de AIM, uma decisão sobre a proposta do PIP ou uma decisão de isenção do PIP deve ser emitida pela EMA, a pedido do futuro titular de AIM. Caso o pedido de AIM inclua um medicamento genérico, híbrido, biologicamente similar ou que contenha substâncias ativa de uso medicinal bem estabelecido, a necessidade de apresentação de um PIP deixa de ser obrigatória.<sup>(22,92)</sup>

Desta forma, a CE estabelece que um PIP deve conter as seguintes secções, tal como detalhado na Tabela 7, e conforme aplicável ao pedido em questão: Informação administrativa relativa ao requerente e medicamento, visão geral do desenvolvimento do medicamento, pedido de isenção relativo a um medicamento específico, plano de investigação pediátrica proposto e pedido de deferimento.<sup>(93)</sup> De forma contrária ao que acontece nos EUA, as orientações relativas à forma farmacêutica adequada à população pediátrica são mais detalhadas pela CE. É assim advertido que da adição de uma indicação pediátrica pode resultar na necessidade de desenvolver uma forma farmacêutica adequada à idade, como por exemplo mini-comprimidos com nova dosagem ou de uma forma dispersível em vez de um comprimido, visto que a forma farmacêutica, os excipientes ou a dosagem já existentes podem não ser adequados para utilização em toda ou numa parte das populações pediátricas incluídas.<sup>(93)</sup> Isto significa que a adequação da formulação, dosagem e forma farmacêutica devem ser analisadas no PIP. Adicionalmente, pode ser necessária a consideração de diferenças étnicas ou culturais em termos de aceitabilidade e via de administração, formas de farmacêuticas e excipientes, relativamente às características específicas do medicamento. Tendo em conta o desenvolvimento farmacêutico é necessária a discussão de questões como: a necessidade de uma formulação, forma farmacêutica, dosagem ou via de administração específicas para os subgrupos pediátricos/grupos etários escolhidos e vantagens das mesmas; potenciais problemas relacionados com os excipientes e respetivos níveis de exposição previstos; a necessidade de dispositivos de administração específicos ou a possibilidade de mistura com alimentos; precisão da dose administrada e/ou rigor do doseamento em relação à dose pediátrica prevista e à faixa etária indicada. Adicionalmente, é indicado que se não for possível, com base numa justificação científica, desenvolver uma formulação pertinente e aceitável para uso pediátrico à escala industrial, o requerente deve indicar de que forma pretende facilitar a preparação verificada industrialmente, ou extemporânea, de uma formulação pediátrica individual e pronta a utilizar.<sup>(93)</sup>

Tabela 7. Estrutura detalhada dos planos de desenvolvimento pediátrico requeridos pela FDA e EMA. Adaptado de Food and Drug Administration, 2020; Comissão Europeia, 2014. <sup>(86,93)</sup>

Plano	iPSP	PIP
Secções	Descrição da patologia na população pediátrica, similaridades/diferenças com a patologia na população adulta, métodos de diagnóstico e alternativas terapêuticas atualmente disponíveis.	Parte A: Informação administrativa do requerente e do medicamento.
	Detalhes do fármaco, mecanismo de ação,	Parte B: Visão geral do desenvolvimento

Plano	iPSP	PIP
	população pediátrica em estudo e respetivas indicações terapêuticas.	do medicamento: descrição da condição patológica, similaridades/diferenças com a população adulta, métodos de diagnóstico e alternativas terapêuticas disponíveis no mercado.
	Plano de extrapolação de efetividade, assumindo que a dose pediátrica pode ser estabelecida ou através da exposição similar à dos adultos ou pela utilização de marcadores clínicos.	Parte C: Pedido de isenção relativa a um medicamento específico, podendo ser solicitado para vários grupos etários ou várias indicações terapêuticas.
	<p>Plano de pedido de isenção de avaliação pediátrica, caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— os estudos necessários sejam impossíveis ou altamente impraticáveis,</li> <li>— surja uma forte evidência de que o fármaco não será efetivo ou seguro em todas as faixas etárias pediátricas,</li> <li>— o fármaco não represente ter um benefício terapêutico significativo quando comparado às alternativas terapêuticas existentes,</li> <li>— não ser empregue num número substancial de doentes.</li> </ul>	Parte D: PIP proposto, com foco no desenvolvimento do fármaco para a população pediátrica, providenciando informação relativa à indicação terapêutica, justificação das faixas etárias incluída e desenvolvimento farmacológico com disponibilização de informação sobre os estudos realizados em adultos e respetivos resultados, aspetos relacionados com a administração nos grupos etários relevantes e discussão relativa à adequabilidade da formulação nas faixas etárias alvo. Adicionalmente, é necessária informação referente aos estudos não-clínicos de suporte ao uso pediátricos e de estudos clínicos pediátricos (estudos de PD, PK, eficácia e segurança, incluindo a necessidade de estudos específicos de determinação de dose, marcadores primários e secundários selecionados) e respetivos cronogramas e detalhes metodológicos.
	Plano de pedido de deferimento de estudos pediátricos.	Parte E: Pedido de deferimento, utilizado quando não se prevê que um estudo ou outra medida no PIP seja iniciada ou concluída antes da apresentação do pedido de AIM correspondente para a população adulta.
	Resumo do planeamento de desenvolvimento não-clínico e clínico, em formato tabelar.	Parte F: Anexos (referências bibliográficas de suporte, brochura do investigador e protocolo de estudos listados, última versão do RCM aprovado, referência a aconselhamentos científicos facultados, parecer

<b>Plano</b>	<b>iPSP</b>	<b>PIP</b>
		emitido por outra Agência Reguladora exterior à UE).
	Plano de desenvolvimento de formulação apropriada à idade, quando a formulação atual não é apropriada a todas as faixas etárias.	-
	Descrição de estudos não-clínicos, providenciando informação relativa à dose máxima e duração de tratamento, espécies animais em estudo e respetivas idades, dosagem, via de administração, sistema de órgãos alvo e parâmetros clínicos de desenvolvimento em avaliação.	-
	Apresentação de dados clínicos, com resumo da informação disponível relativa à exposição na população adulta ou em pacientes pediátricos que receberam tratamentos com o fármaco para as indicações propostas ou outras. Deve-se ainda disponibilizar informação relativa aos estudos de PK/PD e estudos clínicos de segurança e efetividade planeados (com respetiva indicação do tipo de estudo, desenho, objetivos, idade da população incluída, critérios de inclusão e exclusão nos estudos, intervalos de dose, justificação dos marcadores clínicos definidos, abordagem estatística, entre outros).	-
	Cronograma do plano de investigação pediátrica, realizado de acordo com as projeções do programa de desenvolvimento farmacológico.	-
	Acordos para a realização de estudos pediátricos com outras Autoridades Regulamentares, caso estejam a decorrer.	-

### 7.3. Mecanismo de aprovação de excipientes e a escolha para as formulações

No passado, a indústria farmacêutica e as Autoridades Reguladoras não dedicavam muita atenção ao uso de excipientes e à sua potencial ação na formulação farmacêutica, direcio-

nando os seus esforços no controlo da qualidade da substância ativa.<sup>(94)</sup> No entanto, devido aos acidentes trágicos que foram surgindo, a FDA e a EMA determinaram que a segurança dos excipientes e a sua influência na formulação devia ser avaliada.

Não existindo uma regra ou processo definido para a seleção do excipiente para a formulação, as decisões são frequentemente baseadas na experiência e conhecimento prévio da instituição farmacêutica e dos respetivos profissionais, sendo que, após a escolha do excipiente por função pretendida, faixa etária alvo, via de administração e forma farmacêutica, é necessário avaliar a quantidade mais adequada do mesmo para se obter a ação desejada.<sup>(95)</sup>

### 7.3.1. EUA

De acordo com a legislação americana, ao contrário da substância ativa, um excipiente não tem um estatuto regulamentar e não pode ser comercializado para uso em alimentos ou medicamentos a não ser que seja qualificado por um ou mais dos três mecanismos de aprovação da FDA:<sup>(96,97)</sup>

1. Determinado pela FDA como uma substância “Geralmente Reconhecida Como Segura” (GRAS). (No entanto, é de ter em conta que mesmo que um excipiente tenha sido classificado como GRAS, não significa que pode ser usado em todos os fins farmacêuticos, visto que a maioria dos excipientes classificados como GRAS são para uso oral);
2. Utilizado como aditivo alimentar;
3. Já utilizado para uma função em particular de um medicamento já aprovado;

Quando o constituinte que se presente usar como excipiente na forma farmacêutica não se encontra numa monografia, o mesmo pode ser utilizado, no entanto é exigida uma avaliação completa de segurança e toxicologia.<sup>(96)</sup> O USP-NF, a combinação dos dois compêndios, o NF e a USP, possui diretrizes para a Avaliação da Segurança Biológica de Excipientes, contudo a FDA emitiu também orientações sobre estudos não-clínicos para a avaliação da segurança excipientes.<sup>(98,99)</sup> É ainda recomendada a realização de estudos farmacológicos de segurança usando os testes padrão do Conselho Internacional da Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) S7A - *Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals* (Estudos de Farmacologia de Segurança para Medicamentos de Uso Humano), estudos de toxicidade aguda de dose única e/ou dose repetida, estudos toxicidade genética como os discutidos na ICH S2B - *Guideline on Genotoxicity* (Norma Orientadora de Genotoxicidade), testes de foto segurança como os descritos no guia do CDER, entre outros. É de ter em consideração que a inclusão de um excipiente numa monografia da USP ou NF, ou outro documento não-FDA, não é uma indicação de que a substância foi revista pela FDA e considerada segura para uso. Sem uma declaração de segurança emitida pela FDA, um excipiente não pode ser utilizado numa forma farmacêutica.<sup>(99)</sup>

Nos EUA é disponibilizada uma base de dados de excipientes, a Base de Dados de Ingredientes Inativos (IID). Este sistema revela todos os excipientes já utilizados em fármacos

aprovados, sendo listado por nome, forma farmacêutica e quantidade máxima de excipiente contida nesse mesmo medicamento.<sup>(98,100)</sup>

Embora a FDA disponibilize orientações para a indústria farmacêutica relativamente a estudos não-clínicos de suporte à avaliação da segurança dos excipientes, e o Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares avalie os excipientes e proceda à publicação de uma dose diária admissível, os níveis seguros de excipientes passíveis de serem consumidos pela população pediátrica, e particularmente pelos recém-nascidos, não se encontram definidos para a maioria dos excipientes.<sup>(99,101)</sup>

### 7.3.2. UE

Segundo a *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product* (Norma Orientadora Relativa aos Excipientes no Dossier para Pedido de Autorização de Comercialização de um Medicamento), a inclusão de excipientes pode resultar da presença dos mesmos na Ph. Eur. ou na Farmacopeia de um Estado Membro da UE, na Farmacopeia de um país terceiro e ainda na sua ausência nos mesmos compêndios.<sup>(102)</sup> A inclusão de um excipiente na Ph. Eur. pressupõe que o constituinte tenha sido incluído numa forma farmacêutica previamente aprovada e não estando já ao abrigo de uma patente.<sup>(98)</sup>

Assim, na presença de um excipiente novo, usado pela primeira vez num medicamento ou por uma nova via de administração, detalhes completos de fabrico, caracterização e controlos com referências cruzadas a dados de segurança de suporte, tanto clínicos como não-clínicos, devem ser providenciados, sendo tratados de forma semelhante a uma substância ativa.<sup>(102,103)</sup> É necessária:<sup>(90,102)</sup>

- uma descrição detalhada da substância, as suas funções e condições de uso e composição em termos quantitativos e qualitativos;
- quaisquer dados bibliográficos de composição química e toxicológicos;
- avaliação de segurança;
- descrição que inclua: origem do excipiente e nome e morada do fabricante; descrição geral do fabrico e procedimentos de purificação; estrutura, propriedades químicas, físicas e testes de pureza e identificação; métodos de análise validados e respetivos resultados de lotes; informação relativa a testes microbiológicos, informação de contaminantes, presença de substâncias desconhecidas e solventes residuais; dados de estabilidade, entre outros.

Toda esta informação deve ser estruturada na respetiva secção normalmente dedicada à substância ativa: qualidade no módulo 3 e dados dos estudos não-clínicos e clínicos devem ser providenciados no módulo 4 e 5, respetivamente.

Após o medicamento ser aprovado, o excipiente deve ser então adicionado à Ph. Eur. e é desta forma incluído no programa de trabalho da Comissão da Farmacopeia Europeia, de modo a ser atribuído a um grupo de especialistas, analisado e preparada uma monografia.

Subsequentemente, seguirá para revisão pública e posteriormente para aprovação pela Comissão e adicionado à Farmacopeia.<sup>(98)</sup>

No caso da utilização de uma Farmacopeia, seja qual for o país fonte, os requisitos para descrição no dossier de pedido de AIM diferem:<sup>(102)</sup>

- Excipientes descritos na Ph. Eur. ou na Farmacopeia de um Estado Membro da UE: deve ser feita referência à edição atual da farmacopeia;
- Excipientes descritos Farmacopeia de um país terceiro: o excipiente incluído na forma farmacêutica encontra-se em conformidade com a monografia de um país terceiro e a respetiva deve ser referenciada e justificada;
- Excipientes não descritos em qualquer Farmacopeia: devem ser estabelecidas especificações apropriadas sendo que são necessários os seguintes testes: características físicas, testes de identificação, testes de pureza (incluindo limites para impurezas individuais e totais) e ensaios ou testes de limites e correspondentes parâmetros de validação.

Para além das diferenças nos requisitos de inclusão do excipiente no dossier de pedido de AIM e avaliação pela Autoridade Competente, outra diferença relativamente aos EUA é que não existe uma lista abrangente em nome da UE com os excipientes já utilizados em medicamentos aprovados e respetivas doses utilizadas, como acontece na IID, o que acaba por não guiar os formuladores europeus aquando da necessidade de prepararem formulações magistrais.

#### 7.4. Considerações de apoio relativo às formulações: sistemas fisiológicos e PK, formas farmacêuticas, vias de administração e dosagens apropriadas

##### 7.4.1. EUA

Comparativamente à EMA, a FDA disponibiliza um número reduzido de documentos de apoio ao desenvolvimento de formulações pediátricas. Em julho de 2019 emite um *Guidance for Industry - Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products* (Documento Orientador para a Indústria Farmacêutica - Considerações Relativas a Estudos em Recém-Nascidos para Medicamentos e Produtos Biológicos), no entanto ainda se encontra em formato de rascunho.<sup>(75)</sup> Sendo esta versão disponibilizada em 2019 e fazendo ainda referência ao grande uso de medicamentos em *off-label* nas unidades cuidados intensivos de neonatologia, reflete que o problema ainda não está solucionado e que a redução desta situação continua a ser de extrema importância, sendo necessário realizar estudos de modo a preencher a falta de dados existentes. De forma não extensa, são apontadas considerações relativas à população pediátrica de recém-nascidos, desde a sua estratificação etária, características PKs, PDs e farmacogenómicas e respetivos fatores a considerar nos estudos farmacológicos realizados nesta população. Visto que os recém-nascidos são uma população vulnerável, o desenho dos estudos necessita de ser específico, sendo a disponibilização de alguns tipos de dados importantes no desenvolvimento dos estudos. São assim facultados alguns elementos específicos a considerar no desenvolvimento dos planos de estudo, como abordagens que evidenci-

am a segurança e efetividade nos recém-nascidos, seleção de dose, tamanho de amostra, entre outros. No que diz respeito à formulação em si, é feita a advertência dos desafios associados à formulações e dosagens adequadas aos lactentes. Devem ser considerados todos os aspetos, desde a forma de sal da substância ativa, os excipientes, o volume da unidade de dose e ainda a precisão da dose. Não indicando em específico qual a via de administração mais adequada para os recém-nascidos, são enumeradas as vias mais comuns, como a entérica, inalatória, intraocular, intramuscular, subcutânea ou retal, alertando no entanto que outras vias podem ser consideradas, dependendo da condição a tratar e estado clínico do doente. Os estudos devem ainda incluir possíveis interações com o tubo alimentar, quando utilizado tanto para administração parentérica como entérica, com os fluidos coadministrados e a biodisponibilidade das formulações apropriadas à idade.<sup>(75)</sup>

Através do *Guidance for Industry and Review Staff- Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route* (Orientações para a Indústria – Avaliação Não-Clínica de Segurança de Medicamentos Reformulados e Produtos com Intenção de Administração por uma Via Alternativa) de avaliação de segurança não-clínica, emitida em outubro de 2015, a FDA emite algumas considerações a ter quando se reformula um fármaco previamente aprovado. Se a formulação farmacêutica for utilizada de forma diferente que a originalmente aprovada, numa nova via de administração ou diferente duração de tratamento, informação não-clínica adicional pode ser necessária.<sup>(104)</sup> Isto reflete as situações de preparações magistrais, em *off-label*, na manipulação de fármacos previamente aprovados de modo a torná-los adequados aos recém-nascidos. Esta necessidade de dados advém do facto de que quando se altera uma formulação, a PK da substância ativa poder se alterar, como é o caso de uma alteração na absorção ou na frequência de dose provocar diferenças significativas nos perfis concentração-tempo, desenvolvendo efeitos toxicológicos diferentes. Adicionalmente, uma reformulação sem modificação da via de administração também pode resultar em efeitos tóxicos locais não observados, devido, por exemplo, a novas combinações de constituintes ativos e inativos. É o exemplo de dois constituintes produzirem apenas uma irritação moderada quando usado separadamente e produzirem uma irritação mais intensa quando utilizadas de forma simultânea. Consoante a nova via de administração pretendida são apresentadas várias considerações sobre possíveis estudos adicionais necessários.<sup>(104)</sup>

#### 7.4.2. UE

A EMA disponibiliza um número superior de normas orientadoras de apoio ao desenvolvimento de formas farmacêuticas apropriadas à população pediátrica, e ainda em específico aos recém-nascidos. Realça-se ainda que a exposição de características fisiológicas específicas dos recém-nascidos e fatores a considerar em cada forma farmacêutica e via de administração é feita de forma mais extensa e bastante elucidativa nas orientações emitidas por esta mesma agência.

O primeiro documento disponibilizado foi o *Reflection Paper - Formulations of Choice for the Paediatric Population* (Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica), em 2006. Devido à necessidade de incluir um PIP aquando da

apresentação do pedido de AIM, incluindo a descrição de medidas para adaptar as formulações e torná-las mais seguras e aceitáveis às diferentes faixas etárias da população pediátrica, ao conhecimento limitado relativamente a todos os fatores a considerar na formulação e ainda no número limitado de formulações disponíveis no mercado e necessidade de manipular fármacos já existentes, pretende-se com este documento sumarizar a informação disponível referente a formulações pediátricas. São então expostos os fatores que podem afetar a administração de fármacos (capacidade do doente, patologia, diferenças culturais) e características específicas dos recém-nascidos relativas à farmacologia de desenvolvimento considerando as vias de absorção, fatores de distribuição, metabolismo e excreção. Relativamente às formas farmacêuticas e vias de administração apropriadas, é realizada uma extensa análise das vantagens, desvantagens, limitações e formas de melhorar a qualidade e aceitabilidade de cada forma farmacêutica na população pediátrica (Tabela 8), sendo no final apresentada uma tabela matriz com as diferentes faixas etárias da população e formas farmacêuticas com respetiva classificação de preferência/adequabilidade. Adicionalmente, é já destacada a possibilidade de necessidade de manipulação de fármacos já aprovados de modo a torná-los adequados à população pediátrica, aquando da inexistência de alternativas terapêuticas disponíveis, e que aqui, a disponibilização de informação por parte da indústria farmacêutica/fabricante se torna relevante.<sup>(3)</sup>

De modo a evidenciar a influência de dados de PK no desenvolvimento de fármacos para a população pediátrica, a *Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population* (Norma Orientadora do Papel da Farmacocinética no Desenvolvimento de Medicamentos na População Pediátrica) é implementada em janeiro de 2007. É assim destacado o uso de dados PK durante o desenho de estudo pediátrico, na escolha do grupo controlo, na deteção de possíveis interações, influência em órgãos ainda imaturos, escolha de dosagens adequadas, entre outros.<sup>(105)</sup>

Decorridos 3 anos é publicada a *Guideline on the Investigation Of Medicinal Products in the Term and Preterm Neonate* (Norma Orientadora na Investigação de Medicamentos em Recém-nascidos Prematuros e de Termo). Sendo específica para esta população, é efetuada uma caracterização descritiva do desenvolvimento dos sistemas fisiológicos que esta população apresenta tanto antes como após o nascimento, ilustrando os sistemas imaturos e respetivas características que podem condicionar determinadas respostas terapêuticas. Revela assim que nem sempre se pode definir a idade em termos temporais após o nascimento, mas sim que se deve ter em conta vários fatores como a idade pós-menstrual, patologias existentes, etnia, tipo de alimentação, entre outros. Adicionalmente, são apontadas algumas considerações na determinação de dose, de aspetos específicos para o desenho de ensaios clínicos que incluem esta população, sendo que relativamente a este ponto, é destacado que os ensaios clínicos em recém-nascidos devem ser realizados em centros de neonatologia com experiência, com profissionais com conhecimento relevante e ainda com recursos apropriados, de modo a garantir ótimas condições de proteção e suporte médico podem ser fornecidas. No que diz respeito às formulações e vias de administração é realçado que a escolha destas duas variáveis depende da condição a tratar e o estado clínico do recém-nascido e que, na prática clínica, os erros de medicação são comuns devido ao uso de formulações inapropriadas ou de dosagens que re-

querem cálculos complexos e medição de volumes reduzidos ou múltiplas diluições.<sup>(15)</sup> Tendo em conta as vias de administração, é advertido que:<sup>(15)</sup>

- Em recém-nascidos prematuros e de termo clinicamente instáveis é dada preferência à via intravenosa. Contudo, o sistema vascular frágil dos recém-nascidos não dispõe um fácil acesso venoso central ou periférico apropriado, sendo que por vezes apenas é disponibilizado um pequeno número de linhas intravenosas que permitirão tanto a administração de medicamentos como de nutrição parentérica. Assim, podem surgir problemas de compatibilidade, pelo que a administração concomitante é desaconselhada. Deve-se ainda ter em conta a necessidade de realizar diluições adicionais de modo a realizar uma administração efetiva e evitar efeitos adversos locais ou sistémicos, como tromboflebites ou hipertensão, e ainda ao equilíbrio de fluidos e eletrólitos;
- A administração oral deve ser utilizada quando possível e de forma adequada aos recém-nascidos, contudo devem ser considerados os problemas de palatabilidade. Na presença de formas farmacêuticas líquidas, o volume a administrar deve ser o mais reduzido possível. Podem ainda surgir problemas de viscosidade da formulação, do tamanho das partículas, adsorção e ainda interações com outras formulações aquando da administração por uma sonda, como a sonda nasogástrica.
- Devido à absorção errática associada à administração retal, não é dada preferência ao uso desta via;
- Na necessidade de administração tópica deve-se ter em consideração a maturidade da pele, especialmente em prematuros, a elevada e extensa permeabilidade e ainda à proporção entre peso e área de superfície corporal hidratada, pois o aumento da absorção sistémica pode causar toxicidade;
- A escolha da via intramuscular para administração de medicamentos em recém-nascidos não é a mais comum, uma vez que a absorção pode ser lenta e imprevisível, sendo que varia com a idade pós-natal e estado clínico, e devido à dor e dano tecidual que pode ocorrer.

De modo a reforçar o auxílio no desenvolvimento de formas farmacêuticas adequadas, em fevereiro de 2014 entra em vigor a *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use* (Norma Orientadora no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico).<sup>(10)</sup> Aqui são apresentados, de forma extensa e esclarecedora, os fatores a considerar na escolha de cada forma farmacêutica e respetivas vantagens e desvantagens (Tabela 8). A informação nova adicionada, apesar de em algumas áreas ser mais atualizada, as orientações tornam-se complementares às transmitidas nos documentos anteriormente indicados. A quantidade de nova informação introduzida é reduzida, contudo é adicionada, por exemplo, uma secção orientadora relativa à modificação de preparações sólidas orais que permitam facilitar a administração. É ainda realçada a importância dos recipientes utilizados para armazenar o fármaco e ainda dos dispositivos de medida associados, que devem impedir incorretas medições de volumes e dosagens.<sup>(10)</sup>

Consegue-se assim perceber que nem todas as alternativas existentes são aplicáveis aos recém-nascidos devido tanto ao seu tamanho e idade, mas também devido à sua condição clínica. Devido aos problemas de dor e cooperação, as vias de administração que não envolvam injeções devem ser consideradas como uma alternativa, sendo que a deve ser dada preferência à administração transdérmica em vez da perfusão intravenosa.<sup>(3)</sup>

Assim, destaca-se, por ordem de aplicabilidade, que as formas farmacêuticas de preferência e mais aceites para administração de medicamentos em recém-nascidos prematuros são: as soluções para administração intravenosa, subcutânea, clisteres para administração retal, cremes, pomadas e géis para administração tópica/transdérmica e supositórios. Para recém-nascidos de termo, os mais aceites são: os supositórios, soluções e efervescentes para administração perioral, soluções para administração nasal, clister para administração retal, cremes/pomadas/géis para administração tópica/transdérmica, soluções intravenosas e subcutâneas para administração parentérica e ainda gotas oftálmicas.<sup>(3)</sup> Contudo, é de realçar que a seleção da formulação mais adequada, por parte da equipa hospitalar de médicos e farmacêuticos, deve ser uma escolha e decisão individualizada, e para o momento.<sup>(24,106)</sup>

Tabela 8. Formas farmacêuticas e respetivas vantagens, desvantagens, limitações e características na população pediátrica. Adaptado de European Medicines Agency, 2006; European Medicines Agency, 2014.<sup>(3,10)</sup>

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Administração oral	Formulações líquidas: soluções, xaropes, suspensões e emulsões	Apropriadas para doentes pediátricos até aos 8 anos, pois são incapazes de deglutir cápsulas ou comprimidos;	Aceitáveis para crianças, desde recém-nascidos prematuros e de termo, desde que sejam capazes de deglutir e aceitem alimentação entérica;
		Volumes de dose $\leq 5$ ml para crianças com menos de 5 anos de idade. Quanto maior a palatabilidade da formulação, maior o volume tolerado;	Devido à necessidade de preservação de formas farmacêuticas líquidas multidoses, as formas sólidas acabam por ser favorecidas para uso em pediátrica;
		Desenvolvimento de soluções orais de pequenos volumes, como concentrados, para posterior diluição em leite e sumos de fruta;	É necessário um dispositivo de medição adequado para a precisão da dose;
		As suspensões podem ser úteis para formulações com baixas características de sabor. Ao minimizar a quantidade de substância na solução, a palatabilidade pode ser aumentada.	O volume da preparação líquida oral tem impacto na aceitabilidade do doente, pelo que volumes pequenos são mais bem tolerados.
		-	Nas suspensões orais devem ser consideradas características físico-químicas como a viscosidade, potencial para formar espuma, sedimentação e aderência da substância ativa em suspensão ao acondicionamento primário. Desta forma é possível reduzir o risco associado ao insuficiente agitação ou erros de dosagem devido à distribuição não homogénea da substância ativa.
-	Na forma de conta-gotas é possível administrar pequenos volumes e baixas doses. Contudo, pode ocorrer contagem incorreta do número de gotas, pelo que a precisão e exatidão do volume dispensado são fatores críticos para a dose.		

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Formulações efervescentes orais: comprimidos, grânulos e pós		Alternativa às formas farmacêuticas líquidas para substâncias com baixa estabilidade em meio aquoso;	Apesar de permitir uma maior flexibilidade de dosagem do que as formas farmacêuticas orais sólidas de dose única, não deve ser utilizada como meio para obter um medicamento pediátrico adequado à idade, pois nem sempre é possível garantir a homogeneidade e medição do volume correto. Adicionalmente procedimentos com múltiplos passos introduzem um risco aumentado de erros de dosagem;
		Produtos efervescentes têm de ser completamente dissolvidos antes da administração;	Devem ser dissolvidos ou dispersos em líquidos antes da administração, pelo que a adequabilidade desta forma farmacêutica à população pediátrica pode ser restrita devido ao elevado volume de líquido necessário para dissolução, e ainda ao elevado conteúdo eletrolítico.
		Deve-se instruir as crianças a não ingerirem a solução enquanto restar efervescente, de modo a minimizar a ingestão de bicarbonato.	-
Pós e sistemas multiparticulados: pós, grânulos e mini-comprimidos		Colocados ou diretamente na boca do doente ou misturados com uma pequena quantidade de comida antes da administração. (Deve ser providenciada uma lista com os alimentos mais adequados à mistura e quais a evitar).	Permite maior flexibilidade de dose do que as formas farmacêuticas orais sólidas de dose única, sendo possível administrar aos lactentes logo após o seu nascimento;
		-	Administração com comida semissólida é aceitável a partir dos 6 meses de idade;
		-	É necessário ter em consideração o risco de aspiração ou choque, que depende da idade do doente, tamanho, forma e quantidade dos pós.
Comprimidos orodispersíveis, pastilhas liofilizadas		As diferentes formas farmacêuticas orodispersíveis vão diferir no tempo de dispersão, sensação obtida na boca, potencial para mascarar sabor e dose;	Pode ocorrer ingestão do comprimido sem a dispersão na boca ou ainda a dissolução em líquido antes da administração;

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		<p><b>Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006</b></p> <p>O sabor torna-se aqui um desafio adicional devido às quantidades limitadas que podem ser incorporadas.</p>	<p><b>Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014</b></p> <p>Considerar o risco de engasgamento.</p>
Comprimidos para mastigar	Para crianças com idades superiores a 2 anos.	-	
Goma para mascar	Para crianças com idades superiores a 6 anos.	-	
Comprimidos e cápsulas	Melhor estabilidade, precisão de dosagem e portabilidade do que formulações líquidas;	Formas farmacêuticas orais sólidas de dose única providenciam uma abordagem de dosagem mais fácil e estável;	
	Desvantajoso para crianças com dificuldade em deglutir;	É possível providenciar flexibilidade de dose quando se adiciona ranhuras de divisão que permitem a administração de apenas uma fração do comprimido ou a disponibilização de comprimidos de pequeno tamanho.	
	Ter como possibilidade o tamanho pequeno de comprimidos e cápsulas;	Fatores como o tamanho e a forma do comprimido são fundamentais na capacidade da criança o deglutir;	
	Dosagem dividida em múltiplos comprimidos de dimensões reduzidas pode ser preferido do que em apenas um comprimido, ou ainda a marcação de ranhura para permitir divisão.	-	
Modificação de preparações sólidas orais para facilitar a administração	-	Quando o doente pediátrico não é capaz de deglutir a preparação sólida oral, outras alternativas como, dispersão ou fragmentação de medicamentos, abertura de cápsulas ou mistura com alimentos, deve ser considerada. No entanto, as instruções de preparação devem ser realizadas de acordo com RCM e FI, prevenindo potenciais modificações <i>off-label</i> .	

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Administração bucal e sublingual	Administração através de sonda gástrica	-	Recém-nascidos prematuros ou crianças com limitações patológicas, ou relacionadas com a idade, com sonda gástrica podem receber os medicamentos por esta mesma via;
		-	Deve ser considerado o tamanho da partícula, a viscosidade, dosagem, compatibilidade química com o material do tubo e ainda risco de bloqueio físico.
		- Importância do sabor devido ao tempo de contacto com a mucosa; - Limitações associadas ao modo de administração e reduzida cooperação da criança, dificuldades de coordenação e risco de engasgamento ou aspiração;	O uso correto e aceitabilidade deste tipo de preparações irá depender da idade da criança e capacidade de manter a preparação numa parte específica da boca durante um determinado tempo.
	Comprimidos bucais ou sublinguais	Devido à aplicabilidade depender da idade do doente, existem limitações a nível do número de candidatos possíveis, tamanho restrito da área bucal e sublingual e ainda palatabilidade e irritação local;	-
		Por razões de segurança e incerteza de cooperação, não adequado a lactentes;	-
	Preparações muco-adesivas	Pode ocorrer alteração da absorção sistémica no local de aplicação devido à sua retenção na cavidade oral por adesão ao epitélio mucoso;	As propriedades do adesivo dependem da área local onde vai ser inserido.
		Preparações em forma de comprimidos ou outras formas sólidas ou semissólidas podem mais adequadas para crianças mais novas, mas é necessária mais investigação.	-
	Pastilha	Geralmente desenhadas para administrar localmente a substância ativa na boca ou faringe, mas pode conter substâncias para absorção sistémica.	-

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Via de administração	Goma para mascar	Liberta a substância ativa na saliva durante a mastigação, pelo que pode ser utilizada tanto para absorção sistêmica como local;	-
		Como são necessários cerca de 10-20 minutos para garantir completa libertação da dose pretendida, esta forma farmacêutica é mais adequada a crianças com idades superiores a 6 anos.	-
	Preparações líquidas: gotas bucais e soluções para pulverização bucal	<p>Adequadas para uso sistémico ou local, aplicadas por esguicho ou pulverização, pelo que a aplicabilidade necessita de uma avaliação individualizada.</p> <p>Aplicável a efeitos localizados na membrana mucosa e tecidos subjacentes. Uma vez que providencia acesso direto à circulação sistémica, pode ser uma alternativa às administrações invasivas (ex.: intramuscular, intravenosa). Contudo, pode originar efeitos sistémicos indesejáveis, irritar a mucosa ou causar dor e ser inefetivo se as secreções nasais forem abundantes.</p>	<p>Normalmente adequado para todas as faixas etárias pediátricas. A administração via nasal para tratamento local ou sistémico deve ser discutido em termos de dor e irritação que poderá provocar nos doentes. O volume a administrar deve ter em conta o tamanho da cavidade nasal.</p> <p>-</p>
Administração nasal	Gotas nasais	Devido à imprecisão da dosagem, não recomendada para administração de medicamentos altamente potentes, que atuam sistemicamente. Forma farmacêutica de preferência para lactentes, uma vez que 1 ou 2 gotas são suficientes para cobrir toda a mucosa, pois apresentam uma pequena cavidade nasal.	-

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Via de administração	Soluções para pulverização nasal	A aplicabilidade do tradicional frasco de compressão ( <i>squeeze bottle</i> ) é restrita devido à variabilidade da dose significativa;	-
		Sistemas de dosagem pressurizada apresentam reprodutibilidade na dosagem e distribuição do tamanho das doses. Contudo, a força de ejeção tem impacto na mucosa nasal, causando irritação local (frio) e restringir a área de deposição do fármaco;	-
		Aceitabilidade e complacência por crianças mais novas necessita de melhor avaliação.	-
Via de administração	Pós nasais	Preferível para substâncias mais estáveis no estado sólido e seco;	-
		Sistemas adequados para crianças.	-
Administração retal		Empregue para atingir tanto efeitos sistêmicos como locais. Alternativa quando: a via oral é contraindicada (devido a náusea, obstrução do trato gastrointestinal, sucção nasal contínua ou inconsciência), se pretende efeitos sistêmicos imediatos ou efeitos locais ou quando a forma farmacêutica oral é rejeitada devido à palatabilidade. No entanto, devido à defecação não controlada em lactentes, a dose pode ser expelida prematuramente.	-
	Supositórios	Disponíveis diversas dosagens para vários grupos etários, no entanto o tamanho do supositório deve estar relacionado com a idade do doente.	O tamanho do supositório deve ser adequado à idade e tamanho da criança;  Caso não sejam desenhados para esse propósito, os supositórios não devem ser cortados devido ao risco de erros de dosagem associado a uma distribuição não homogê-

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Enemas	<p>Volume adequado à idade do doente e função (efeito sistémico ou local). Os volumes para terapia sistémica devem ser os mais baixos possível para garantir uma entrega precisa, boa absorção e ausência de irritação.</p>	<p>O volume a administrar e o comprimento do tubo do clister devem ter em conta a idade e tamanho da criança;</p>	
	<p>O dispositivo de administração deve ser simples e não provocar dano, pelo que o comprimento deve ser apropriado à idade do doente;</p>	-	
Libertação tópica- transdérmica		<p>As características de permeação e penetração da substância ativa dependem de fatores fisiológicos, como o local da pele, a condição da mesma e as características do veículo (disponibilidade farmacêutica). Diferenças morfológicas e de permeabilidade entre pele madura normal e de recém-nascidos. As diferenças de permeação em relação aos diferentes locais de aplicação são similares à da pele de adulto. A capacidade de metabolização e eliminação da substância ativa é reduzida nos lactentes.</p>	<p>É necessário ter em conta a função de barreira da pele, como a espessura da derme, hidratação e perfusão da epiderme e alteração da proporção de área superfície corporal e peso. O impacto da oclusão, febre ou calor térmico na permeabilidade da pele pode desencadear risco de sobredosagem.</p>
		<p>Elevadas variações de biodisponibilidade;</p>	-
		<p>A ter em consideração as alterações de pele que ocorrem nos primeiros meses de vida e o aumento da proporção de área de superfície corporal para o peso;</p>	-
		<p>Em doentes pediátricos com idades inferiores a 2 anos, a aplicação de formas farmacêuticas tópicas deve ser restrita;</p>	-
	<p>Materiais impermeáveis à água e veículos altamente lipófilos podem aumentar a exposição sistémica. Dependendo do veículo utilizado, pode</p>	-	

Via de administração	Forma farmacêutica	<b>Vantagens, desvantagens, limitações e características</b>	
		<b>Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006</b>	<b>Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014</b>
		<p>haver impacto na termorregulação e perda de água nos recém-nascidos;</p> <p>A febre e o calor externo podem aumentar a taxa de penetração.</p>	-
	Sistemas transdérmicos	<p>Permitem uma penetração da substância ativa indolor e de forma contínua durante horas ou dias;</p> <p>Esta forma farmacêutica pode afetar a evolução da maturidade da pele dos recém-nascidos e lactentes pequenos;</p> <p>A maioria dos sistemas de matriz monolítica podem ser dividido pelos clínicos de modo a ajustar a dose, no entanto as preparações devem ser desenhadas especificamente para os doentes pediátricos;</p> <p>Sistemas transdérmicos de reservatório não devem ser cortados em pequenas partes devido à probabilidade de destruir extremidades e provocar uma libertação não controlada de substância ativa e, consequentemente, sobredosagem;</p> <p>O uso de sistemas transdérmicos deve ser sempre preferenciado quando é necessária uma absorção sistémica da substância ativa através pele;</p> <p>O uso de cremes, pomadas e geles deve ser apenas considerado quando um adesivo ou sistema transdérmico adequado não se encontra disponível;</p> <p>Uma oclusão adicional é necessária de modo a influenciar as características de permeação ou proteger a formulação de remoções acidentais, fricções ou toques.</p>	<p>O tamanho e forma dos sistemas deve ser à medida do tamanho e forma do corpo da criança e não interferir com atividades diárias;</p> <p>Deve ser dada preferência a áreas não facilmente atingíveis pelas crianças de modo a prevenir a remoção dos sistemas;</p> <p>Os sistemas não devem ser recortados de modo a obter uma dose menor. Sistemas matriciais podem ser desenvolvidos de modo a permitir uma variedade de doses pelo corte, pelo que é considerada a marcação de linhas de corte que permitam uniformidade de dose e consistência das propriedades de libertação.</p> <p style="text-align: center;">-</p> <p style="text-align: center;">-</p> <p style="text-align: center;">-</p> <p style="text-align: center;">-</p>

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Administração parentérica	Administração intravenosa	-	<p>- Via de administração de preferência para crianças gravemente doentes e recém-nascidos prematuros e de termo clinicamente instáveis.</p> <p>- A escolha se injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa deve ser considerada em termos do efeito clínico pretendido, características relevantes da substância ativa e aceitabilidade da criança para a dor.</p> <p>- Os recém-nascidos devem receber pequenos volumes de medicamentos por esta via de modo a evitar a sobrecarga e permitir também a administração de nutrientes essenciais na forma de fluidos.</p>
		Para doentes pediátricos seriamente doentes e de modo a reduzir a dor e medo das injeções, é dada preferência à via intravenosa e, se possível, os medicamentos são administrados através de um cateter venoso interno;	Devem ser considerados possíveis problemas de compatibilidade com medicamentos coadministrados na mesma linha de perfusão.
		Uma vez que as substâncias administradas por via parentérica se diluem rapidamente quando administradas, pode ser desnecessária a sua diluição quando comparada com uma dose administrada perifericamente. No entanto, concentrações elevadas podem desencadear potenciais toxicidades e efeitos adversos;	Deve ser considerada na administração a via (central ou periférica), local de injeção, volume, taxa de administração, viscosidade, pH, osmolaridade e, se relevante, a espessura e comprimento da agulha. Adicionalmente, dependendo da idade e peso da criança, deve-se discutir o número diário máximo de injeções possíveis de administrar e duração de tratamento;
		Muitas das substâncias ativas para injeção são apresentadas na forma de pós liofilizados a ser reconstituídos antes da administração. A maioria das doses para os recém-nascidos irão necessitar de volumes de doses inferiores ao volume total após reconstituição;	A necessidade de realizar diluições em série não é aceitável, uma vez que podem ocorrer erros;
		A preparação de injeções para doentes pediátricos a nível central, prontas a usar, melhora a segurança e reduz o desperdício de recursos;	-

Via de administração	Forma farmacêutica	<b>Vantagens, desvantagens, limitações e características</b>	
		<b>Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006</b>	<b>Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014</b>
		<p>Injeções hiperosmolares podem ser apropriadas para administração venosa central com diluições adicionais;</p> <p>As diluições para injeções por via venosa periférica devem ter em consideração potenciais efeitos nos fluidos da criança e no equilíbrio de sódio;</p> <p>Devem ser evitadas diluições em série devido à probabilidade de ocorrerem erros;</p> <p>A administração diária de líquidos a doentes pediátricos a receber terapia intravenosa deve estar relacionada com a idade e peso. O volume e conteúdo eletrolítico de infusões e de injeções intravenosas podem contribuir criticamente para a ingestão diária e requisitos nutricionais. Devem ser considerados todos os fluidos diários que o doente pode vir a receber.</p>	-
Injeção subcutânea	<p>Inserção automática de uma agulha subcutânea pode ser menos dolorosa do que uma inserção manual e ainda aumentar cooperação com terapias de longo termo;</p> <p>Ter em consideração o local e volume de injeção</p>	-	Volume de injeção não deve exceder o 1ml para recém-nascidos e lactentes;
Injeção intradérmica	<p>Em recém-nascidos e lactentes pequenos, torna-se complexa a técnica para uma injeção intradérmica precisa.</p>	-	

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Injeção intramuscular	Consideradas dolorosas para crianças, pelo que se dá preferência à via intravenosa quando várias injeções regulares são necessárias;		Volume de injeção não deve exceder o 1ml para recém-nascidos e lactentes;
	A massa muscular da criança, a profundidade do músculo e camadas de gordura variam;	-	
	Pode ocorrer baixa absorção e surgirem complicações como contraturas do músculo e dano dos nervos se a inserção da agulha, tamanho e ângulo de injeção não forem selecionados corretamente;	-	
	Volumes de injeção devem ser baixos e não exceder o 1ml num local único;	-	
	O uso de um anestésico local pode reduzir a incidência e duração da dor proveniente de injeções intramusculares, pelo que deve ser considerado e investigado, o potencial uso de soluções anestésicas locais como diluente.	-	
Libertação transcutânea	Em doentes que necessitam da administração de injeções regulares, é preferenciado o uso de sistemas sem agulha usando ar comprimido para injetar a solução, que provoca um mínimo de desconforto.	-	
Injeção intratecal	Utilizadas sob anestesia geral.	-	
Perfusão subcutânea	Requer avaliação pormenorizada para uso em cuidados paliativos.	-	

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Administração pulmonar	Administração intraóssea	Utilizada apenas em situações de emergência onde o acesso venoso não é facilmente estabelecido.	Adequada em situações de emergência onde o acesso venoso pode não ser facilmente atingido;
		Via de administração de preferência para pessoas com asma. Quando comparada com a via de administração oral, a inalatória não apresenta metabolismo hepático de primeira passagem. Pode ser uma alternativa à via parentérica aquando do tratamento sistémico, evitando a dor durante a administração. É necessária a consideração da idade, pois problemas com a coordenação para a inalação da dose pressurizada de inaladores e a capacidade de inalar forte o suficiente determinam a efetividade de o fármaco chegar ao pulmão.	-
	Inaladores de dosagem pressurizada	Requer coordenação considerável para a atuação do dispositivo e ação de inalação, o que impede o uso por crianças mais novas;  A utilização de espaços de retenção do fármaco associados a máscaras faciais permite a administração com inaladores de dosagem pressurizada em crianças mais pequenas e evitar assim os possíveis problemas de coordenação do doente e, consequentemente, ter menos impacto na orofaringe.	Aplicáveis desde os primeiros dias de vida, se em combinação com um sistema de retenção e máscara facial específico;
	Inalador de pó seco	Sistema de libertação eficiente para crianças mais velhas que conseguem atingir o fluxo de inspiração necessário.	Utilizado apenas e crianças mais velhas devido a ser a criança que ativa o dispositivo por inalação.

Via de administração	Forma farmacêutica	Vantagens, desvantagens, limitações e características	
		Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica - 2006	Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico - 2014
Nebulizador	-	Novos nebulizadores oferecem um sistema de libertação de fármaco mais eficiente para o pulmão devido às novas características e controlo computacional.	-
Preparações oftálmicas e auriculares	-		Preparações pouco aceites por algumas crianças;
			De modo a evitar o uso de conservantes com potencial tóxico local para a córnea e/ou membrana mucosa, deve ser considerado a preparação de doses únicas ou multidoses que não necessitem de ser preservadas. Considerações especialmente importantes para recém-nascidos que necessitem de uso em longo termo.
Preparações de libertação modificada	-		Possibilidade de desenvolver preparações alternativas à administração por via oral, como por exemplo por via transdérmica;
			Permite reduzir de forma significativa a frequência de dosagem, podendo ser ainda benéfica para assegurar a conformidade para com o tratamento.

## 7.5. Considerações e apoio relativo aos excipientes das formulações pediátricas

### 7.5.1. EUA

Mesmo após a emissão da Lei que obrigava a testagem das substâncias em termos de segurança antes da comercialização, devido à tragédia da Sulfanilamida, a FDA apercebeu-se que outros excipientes disponíveis no mercado podiam causar graves problemas de toxicidades aos consumidores de fármacos não sujeitos a receita médica. Surge assim, em maio de 2005, um *Guidance for Industry - Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients* (Documento Orientador para a Indústria Farmacêutica Referente aos Estudos Não-clínicos para a Avaliação da Segurança dos Excipientes Farmacêuticos). A FDA pre-

tende descrever os tipos de dados de toxicidade utilizados para determinar se o novo excipiente é seguro para uso em humanos e respetivas estratégias de testagem consoante o tempo de tratamento. É referida a importância de realizar avaliações do risco-benefício dos novos excipientes e ainda estabelecer limites de permissão e segurança, no entanto até ao momento nenhum limite foi estabelecido. É recomendado que todos os potenciais novos excipientes sejam avaliados relativamente à sua atividade farmacológica utilizando a bateria de testes padrão descritas na ICH S7A e que estes dados devem ser obtidos no início do estudo, pois a inclusão de excipientes farmacologicamente ativos irá influenciar o subsequente desenvolvimento.<sup>(99)</sup>

Numa outra norma orientadora, ainda disponibilizada na forma de rascunho, é realizada a advertência de que os excipientes são particularmente importantes nos recém-nascidos, uma vez que, devido à função ainda imatura dos seus órgãos, pode ocorrer a acumulação destas substâncias. Por esta razão, o uso de excipientes deve ser minimizado sempre que possível, fazendo ainda menção que excipientes como o etanol, propilenoglicol e álcool benzílico, que têm toxicidade conhecida, devem ter uma utilização limitada.<sup>(75)</sup> No entanto, não é atribuída nenhuma explicação, alternativa, possibilidade de reduzir a dose dos constituintes ou ainda a menção de outros excipientes já conhecidos como potencialmente causadores de toxicidade nesta subpopulação pediátrica.

### 7.5.2. UE

Uma vez mais, as normas orientadoras referentes a excipientes em formulações pediátricas, disponibilizadas pela Agência Europeia, encontram-se em maior número e contendo um nível de informação superior.

É o Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica o documento disponibilizado mais completo que realiza advertências às diferenças fisiológicas entre recém-nascidos, lactentes e adultos. De forma não exaustiva, são listados os excipientes e respetivos possíveis problemas associados relevantes para a população pediátrica:<sup>(3)</sup>

- Álcool benzílico/Ácido benzoico/ Benzoatos: conservante em injetáveis que não deve ser administrado em recém-nascidos devido ao metabolismo ainda imaturo.<sup>(3)</sup> (Como verificado em secções anteriores, perante sistemas de órgãos ainda imaturos, encontra-se presente um risco grave de acumulação e conseqüente toxicidade, acabando por originar dispneia, sêdação, paralisia cerebral e por vezes morte)<sup>(20,31)</sup> Em populações pediátricas jovens, com idades até 3 anos, o uso desta substância também deve ser avaliado por poder causar dor durante a injeção. Adverte-se ainda ao facto de que o ácido benzoico, benzoato de sódio e benzoato de potássio poderem aumentar o risco de icterícia nos recém-nascidos pelo deslocamento da bilirrubina na ligação à albumina, que ao surgirem depósitos de bilirrubina não conjugada no tecido pode ainda evoluir para *kernicterus*, e causar danos irreversíveis;<sup>(3,14)</sup>
- Sacarose: uma vez que é hidrolisado em frutose e glucose, deve ser evitado em doente pediátricos que sofram de intolerância hereditária à frutose, sendo que

elevadas quantidades de açúcar devem também ser evitadas em doente com diabetes;<sup>(3)</sup>

- Frutose: como esta substância aumenta a concentração de glucose no sangue, deve ser evitada em doentes com diabetes, sendo ainda contraindicada em doentes com hipoglicemia ou intolerância hereditária à frutose;<sup>(3)</sup>
- Sorbitol/Xilitol: tendo em conta a sua metabolização em frutose, é contraindicado o uso em doentes com intolerância hereditária à frutose e hipoglicémia, pelo que em casos graves pode mesmo danificar o fígado, acompanhado de coma e ainda provocar a morte do doente. Adicionalmente, deve ser evitado em administrações intravenosas;<sup>(3)</sup>
- Aspartamo: hidrolisado no trato gastrointestinal em fenilalanina que pode ser perigosa em doentes com fenilcetonúria e contraindicada em doentes homocigóticos autossómicos recessivos. Adverte ainda às reações de hipersensibilidade que têm sido notificadas e à reatividade cruzada com as sulfonamidas;<sup>(3,65)</sup>
- Lactose: em recém-nascidos e crianças pequenas com intolerância à lactose pode ocorrer diarreia, desidratação e acidose metabólica. No entanto, indica que apesar de ser ainda difícil atribuir estes sintomas ao consumo de pequenas quantidades de lactose nas formulações medicamentosas, a sensibilidade e gravidade dos sintomas pode variar amplamente, sendo que doses inferiores a 3g podem provocar os sintomas descritos;<sup>(3)</sup>
- Etanol: Existem já preocupações relativas ao uso de etanol em formulações pediátricas, como intoxicação aguda com sobredosagem acidental e toxicidade crónica (sonolência, concentração reduzida, alterações comportamento) associada a um uso frequente para condições médicas crónicas. Para além do seu próprio efeito, quando coadministrado com outras substâncias pode alterar a absorção ou metabolismo das mesmas, como é o caso da coadministração com propilenoglicol que por possuírem uma via metabólica comum vai potenciar a ocorrência de reações adversas como depressão do SNC, acidose láctica e convulsões, entre outras.<sup>(3,20,107)</sup> Deduz-se que efeitos adversos no SNC possam correr com concentrações sanguíneas de etanol entre 1-100mg/100ml, no entanto ainda se aguarda o estabelecimento de limites de administração aceitáveis e seguros;<sup>(3)</sup>
- Propilenoglicol: é advertido que os doentes pediátricos com idades inferiores a 4 anos tem ainda vias metabólicas limitadas, como as da ADH (responsável pela eliminação do etanol e do propilenoglicol), pelo que pode ocorrer acumulação de propilenoglicol no organismo, com aumento da sua toxicidade (depressão do SNC, acidose láctica e convulsões). É ainda indicado que os recém-nascidos apresentam o triplo do tempo de semivida do propilenoglicol quando comparado com os adultos, pelo que altos níveis desta substância não devem ser administrados em doentes com idades inferiores a 4 anos;<sup>(3,20)</sup>

- Corantes: normalmente incluídos de modo a aumentar a aceitabilidade da terapêutica por parte do doente, mas devido às possíveis reações de hipersensibilidade, estas substâncias devem ser evitadas nas formulações pediátricas.<sup>(3)</sup>
- Materiais de revestimento: advertência ao surgimento de casos de colonopatia fibrosa em crianças com formulações com enzimas pancreáticas revestidas com copolímeros de ácido metacrílico e etilacrilato.<sup>(3)</sup>

Adicionalmente, é revelado o impacto de alguns excipientes na formulação. Em formulações retais, não devem ser utilizadas substâncias como o polietilenoglicol, que devido à sua natureza higroscópica, provocam irritação da mucosa retal. No que diz respeito às formulações parentéricas, o pH e osmolaridade dos excipientes pode desencadear efeitos adversos sistémicos graves, sendo que as injeções hiperosmolares podem irritar pequenas veias periféricas e originar tromboflebites e injeções hipoosmolares induzir hemólise. Surge assim a necessidade de desenvolver concentrações isoosmóticas, por exemplo pela adição de cloreto de sódio ou glucose. Relativamente às administrações subcutâneas, os tampões constituídos por citratos estão associados a dor local e a utilização de propilenoglicol ou etanol como co-solventes, em injeções intramusculares, podem originar efeitos miotóxicos.<sup>(3)</sup>

Tendo sido este Documento de Reflexão adotado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) em 2006, é possível que dados mais recentes sobre os excipientes anteriormente apresentados tenham surgido entretanto, e ainda novas preocupações levantadas. É evidenciado que, por vezes, o surgimento de reações adversas, e a gravidade dos mesmos, pode depender das quantidades em questão, no entanto novos desenvolvimentos regulamentares não foram realizados nesta área.<sup>(3)</sup> Até ao momento, a EMA não estipulou valores quantitativos máximos para administrações seguras dos excipientes com preocupações de segurança levantadas para a utilização em formulações pediátricas, nomeadamente para os recém-nascidos.

O Documento Orientador no Desenvolvimento Farmacêutico de Medicamentos para Uso Pediátrico revela também a necessidade de refletir sobre a escolha de excipientes adequados em formulações pediátricas. São revelados alguns dos fatores a considerar aquando da seleção de um excipiente apropriado para uma formulação pediátrica, como a função e potenciais alternativas, possíveis alergias e sensibilidades, a duração do tratamento, entre outros. Uma vez mais, é recomendado aos fabricantes que evitem o uso de excipientes com potenciais questões de preocupação no novo desenvolvimento pediátrico até que novos resultados científicos possam garantir a segurança dos mesmos. Caso o uso não possa ser evitado, o valor acrescentado do seu uso deve ser bem verificado tendo em conta a possível utilização de outra forma farmacêutica e via de administração que não requeira esse excipiente. De modo a verificar o perfil de segurança dos excipientes, é recomendada a consulta de várias fontes de informação como, normas orientadoras da CE, EMA e ICH, documentos de opinião científica do CHMP, quantidades utilizadas em medicamentos já aprovados, legislação alimentar, literatura científica, etc.<sup>(10)</sup> No entanto, nem todas as fontes estipulam limites quantitativos nem limites seguros para administração, nomeadamente para a população pediátrica, sendo, por exemplo, feita a referência de crianças pequenas que na verdade significa que são crianças com idades inferiores a 3 anos e com peso corporal de 15Kg, o que não se aplica a recém-

nascidos.<sup>(108)</sup> Como apoio à avaliação do perfil de segurança dos excipientes, para formulações destinadas a faixas etárias específicas da população pediátrica, é providenciado ainda um esquema com os pontos a considerar que levam à decisão da necessidade de estudos adicionais ou se a informação já recolhida fornece suporte suficiente à utilização (Figura 2).<sup>(10)</sup> Adicionalmente, são indicadas algumas considerações referentes ao uso de corantes, aromatizantes, conservantes, açúcares e edulcorantes, nomeadamente às justificações que necessitam de ser providenciadas no PIP, quando utilizadas:<sup>(10)</sup>

- A utilização de corantes em formulações pediátricas deve ser discutida em termos de potenciais alergénicos, implicações de toxicidades na faixa etária alvo, a aceitabilidade do doente e a necessidade de evitar erros de dosagem acidentais;
- Os aromatizantes desempenham um papel importantes na aceitabilidade do doente das formulações líquidas. Contudo, a composição qualitativa e quantitativa, potenciais efeitos no organismo e considerações relativas a alergias e sensibilidade devem ser reconhecidos;
- Em preparações multidoso, o uso de conservantes é normalmente aceitável, no entanto os níveis de exposição segura são variáveis entre os diferentes grupos etários, pelo que a sua inclusão deve ser verificada em termos de benefício-risco;
- A utilização de açúcares e edulcorantes também apresenta benefícios em termos de aceitabilidade por parte do doente. Contudo, considerações de segurança devem ser discutidas, nomeadamente na utilização para doentes diabéticos ou com insuficiência renal.

No que diz respeito à influência dos excipientes na formulação, é realçada a importância da consideração do uso de alguns tensioativos e adesivos em preparações cutâneas e tópicas em peles sensíveis.<sup>(10)</sup>

Mais recentemente, a EMA tem trabalhado em diretrizes da CE de modo a atualizar a informação relativa aos excipientes presente no FI e rotulagem. É então providenciada, como anexo à *European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”* (Norma Orientadora da CE Relativa à Descrição dos Excipientes na Rotulagem e FI de Medicamentos para Uso Humano), uma lista de excipientes com ação ou efeito conhecido, a respetiva via de administração e que informações devem constar nas informações do produto.<sup>(107,109)</sup> No entanto, os limites indicados são valores iguais ou superiores aos quais é necessário fornecer a informação adicional indicada, e não um limite de segurança.<sup>(109)</sup> Por exemplo, no caso do Cloreto de Benzalcónio o limite indicado é “zero” e a informação a indicar no FI é “Este medicamento contém x mg de cloreto de benzalcónio em cada <unidade de dose> <unidade de volume> <que é equivalente a x mg/<peso><volume>>.”, não sendo estipulado que apenas se pode usar x mg por cada peso ou volume.<sup>(107)</sup> O limite “zero” significa apenas que é necessário indicar a informação em todos os casos em que o excipiente está presente no medicamento.<sup>(109)</sup> No que diz respeito à exposição dos recém-nascidos aos excipientes mencionados anteriormente, são efetuadas as seguintes advertências, tendo em conta a respetiva via de administração a utilizar:<sup>(107)</sup>

- Ácido benzoico e benzoatos: pode aumentar a icterícia em bebês recém-nascidos (até 4 semanas de idade);<sup>(107)</sup>
- Álcool benzílico: não utilizar em recém-nascidos (até 4 semanas de idade) e não utilizar por mais de uma semana em crianças com menos de 3 anos;<sup>(107)</sup>
- Etanol: Crianças com idades inferiores a 6 anos são mais vulneráveis aos efeitos do etanol. Adicionalmente, desde 2014 é obrigatória a disponibilização de informação mais detalhada no FI relativa ao conteúdo em etanol (indicação equivalência em volume de cerveja e vinho);<sup>(107,110)</sup>
- Propilenoglicol e ésteres de propilenoglicol: Não utilizar em crianças com menos de 5 anos de idade quando na presença de doses de 500 mg/kg/dia e em lactentes com menos de 4 semanas de idade com feridas abertas ou grandes áreas de pele gretada ou lesada a partir de doses de 50 mg/kg/dia;<sup>(107)</sup>
- Aspartamo: Não há dados clínicos ou nãoclínicos disponíveis para avaliar o uso de aspartamo em crianças com menos de 12 semanas de idade, pelo que a sua utilização deve ser feita com cautela;<sup>(107)</sup>
- Lactose: doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de *Lapp* ou com má absorção de glucose-galactose não devem tomar medicamentos com esta substância;<sup>(107)</sup>
- Edulcorantes: a sua utilização e em doses elevadas deve ser evitada em medicamentos pediátricos para uso crónico devido tanto ao seu potencial cariogénico como também ao possível efeito laxante e osmótico.<sup>(107)</sup>

Desta forma, é possível verificar que existem já advertências relativamente ao uso de determinados excipientes nos recém-nascidos. No entanto, a manipulação de medicamentos e o uso em condições *off-label* não se encontra abrangido por estas linhas orientadoras, permanecendo o risco de exposição e de ocorrência de reações adversas nesta subpopulação.

Comparando esta informação à que é apresentada no guia à indústria publicado pela FDA, referente à incorporação de informação pediátrica nas informações de produtos prescritos a humanos, esta última apenas tem como objetivo providenciar recomendações de forma a garantir que a informação descrita é consistente em todas as secções, clara e acessível, não sendo atribuída necessidade de implementar qualquer informação-tipo nas informações do produto de modo a aumentar a segurança de utilização.<sup>(111)</sup>

Embora muitos dos excipientes com preocupações em pediatria já tenham sido assinalados na lista não exaustiva do Documento de Reflexão Referente às Formulações Disponíveis para a População Pediátrica, a necessidade de aprofundar este tópico foi reforçada e foram emitidas diretrizes sobre o uso de parabenos, ftalatos e outras substâncias como excipientes em medicamentos humanos, que podem servir de referência à avaliação do uso de excipientes tanto no desenvolvimento de formulações para pedido de AIM como ainda na preparação de fórmulas magistrais durante a prática clínica.<sup>(112,113)</sup>



## 7.6. Abordagens regulamentares comuns pela Conferência Internacional da Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano

São várias as situações onde as normas orientadoras emitidas por cada agência fazem referência às normas orientadoras implementadas pela ICH para consulta de detalhes mais aprofundados e conclusão de informação. A ICH é criada em 1990, sendo constituída pelos EUA, Japão e UE, e permite a articulação entre as autoridades regulamentares e a indústria farmacêutica para a discussão de aspetos técnicos e científicos de medicamentos e para o desenvolvimento de normas orientadoras. A sua missão é permitir uma harmonização mundial nos requisitos para o desenvolvimento de fármacos e garantir que medicamentos seguros, efetivos e de alta qualidade são desenvolvidos, registados e mantidos no mercado.<sup>(114)</sup> No que diz respeito a orientações dedicadas ao desenvolvimento de formulações medicamentosas à população pediátrica, nomeadamente aos recém-nascidos, é disponibilizada a ICH S11 e ICH E11, e respetiva adenda.

A ICH S11- *Nonclinical Safety Testing In Support Of Development Of Paediatric Pharmaceuticals* (Testagem de Segurança Não-clínica em Suporte ao Desenvolvimento de Medicamentos Pediátricos), adotada em abril de 2020, apresenta padrões internacionais para suportar as avaliações de segurança não-clínica no desenvolvimento de fármacos para uso pediátrico, tanto de produtos com uso prévio em adultos como os considerados de uso inicial em pediatria. Esta informação de suporte inclui a apresentação da abordagem *Weight of Evidence* (WoE)<sup>11</sup>, respetivos fatores de informação clínica, propriedades farmacológicas, dados de PK e de segurança não-clínica, e ainda recomendações relativas ao desenho de estudos não-clínicos em animais jovens. É apresentada assim uma abordagem mais explicativa de como analisar a informação existente, como criar informação de alta qualidade e como interpretar a mesma. É ainda feita a advertência de que a avaliação da informação disponível referente à segurança de excipientes para uso pediátrico pode ser realizada através da abordagem WoE e, caso a informação seja insuficiente, pode ser necessária a avaliação do excipiente isolado por estudos em animais jovens.<sup>(115)</sup> Durante a manipulação de fármacos na prática clínica, a realização de estudos em animais não é possível, pelo que a consulta de informação relativa a estudos não-clínicos já realizados é relevante, servindo de apoio aos profissionais de saúde durante o processo de decisão.

A ICH E11 - *Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Pediatric Population* (Investigação Clínica de Medicamentos na População Pediátrica) tem como objetivo encorajar e facilitar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, internacionalmente e em tempo adequado, providenciando assim pontos críticos e abordagens que permitam estudos éticos, eficientes e seguros. Fornece assim linhas orientadoras sobre quando iniciar os estudos, a duração, tendo em conta diversos fatores associados, o tipo de estudos, a classificação etária da população pediátrica e questões éticas associadas a este tipo de estudos. São realizadas advertências relativas à intra variabilidade desta população no pós-nascimento e ainda aos possíveis

---

<sup>11</sup> Define-se como uma abordagem que avalia informação de múltiplas fontes como auxílio na decisão se existe evidência suficiente de suporte ao desenvolvimento de medicamentos para uso pediátrico ou se ensaios não-clínicos adicionais são necessários para abordar potenciais preocupações de segurança. A relevância atribuída à evidência disponível depende de fatores como a qualidade dos dados, consistência dos resultados e natureza e severidade dos efeitos.<sup>(115)</sup>

erros de diluição e dosagem que podem ocorrer com a forma farmacêutica escolhida. A agenda à ICH E11 revela abordagens para otimizar o desenvolvimento farmacêutico, nomeadamente a aplicação da extrapolação e modelos, advertindo ainda às formas farmacêuticas adequadas à população. Neste documento é indicado que quando os estudos clínicos são utilizados para obter informações relevantes quanto ao uso de um medicamento, tais observações devem ser realizados em populações pediátricas com a patologia ou condição para a qual o produto sob investigação se destina, a menos que uma exceção seja providenciada. Neste âmbito, os dados relativos ao uso *off-label* devem ser registados, armazenados e incluídos em estudos posteriores que abordem tal patologia. Visto que, por vezes, o tamanho da amostra não é suficiente, a inclusão destes dados pode permitir a conclusão de muitos estudos. Adicionalmente, é indicado que a abordagem científica comum deve considerar o *input* das partes interessadas (clínicos, doentes, peritos), os avanços científicos e a conhecimento disponível até à data. Contudo se não forem consideradas as situações onde foi necessária a preparação de formulações magistrais na prática clínica e os efeitos resultantes, a quantidade de informação disponível é bastante reduzida. Uma vez mais, é evidenciada a especial atenção aos requisitos para o desenvolvimento de formulações para recém-nascidos, que devem ser evitadas preparações intramusculares devido ao risco de penetração do osso ou vasculatura, que as condições ambientais e os equipamentos utilizados podem afetar a distribuição do fármaco e biodisponibilidade, a compatibilidade com outros medicamentos coadministrados ou mesmo com a nutrição parentérica e a necessidade de monitorização cuidada, de modo a minimizar o risco de distúrbios eletrolíticos e de fluidos.<sup>(116)</sup>

## **8. Mapeamento de outros avanços para o desenvolvimento de formulações mais seguras e adequadas em neonatologia**

Apesar das considerações regulamentares anteriormente expostas se aplicarem ao desenvolvimento de fármacos pela indústria farmacêutica e aos planos de estudos investigacionais, muitas delas podem ser empregues, de forma superficial, no desenvolvimento de formulações magistrais durante a prática clínica, de modo a garantir que são incluídas e analisadas o maior número possível de variáveis que possam auxiliar no desenvolvimento de formulações extemporâneas seguras e de qualidade.

### **8.1. Melhores formulações**

A criação de uma lista de critérios de segurança e qualidade a verificar, analisar e discutir aquando da preparação de uma formulação magistral poderia diminuir os riscos associados à preparação de medicamentos manipulados. Recorrendo a uma lista como, por exemplo, a *List of criteria for screening PIPs with regard to paediatric specific Quality issues and referring them to the PDCO FWG for discussion* (Lista de Critérios para Triagem de PIPs com Considerações a Problemas de Qualidade Específicas de Pediatria e Referenciação dos Mesmo para o Grupo de Trabalho de Formulações do PDCO para posterior discussão) da EMA, com considerações de qualidade e segurança específicos da população pediátrica que são verificados pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de formulações medicamentosas para

uso pediátrico, permitiria aos clínicos verificar se o seu racional para a preparação magistral estava correto, se estavam disponíveis evidências de problemas de segurança com os excipientes utilizados, se as quantidades utilizadas eram padrão ou adaptadas de acordo com a faixa etária, entre outros fatores.<sup>(117)</sup> Todas as respostas e análises efetuadas seriam, posteriormente, integradas num relatório final, particular para cada preparação extemporânea realizada, onde seriam também registados os resultados da terapêutica, de forma anonimizada, para posterior análise e otimização dos processos e abordagens.

A prática de preparação de medicamentos manipulados para administração na população pediátrica engloba, na maioria das vezes, apenas o ajuste de doses de medicamentos *off-label* ou de doses adultas de modo a cumprir com as necessidades. No entanto, como verificado em secções anteriores, esta prática não é suficiente para garantir a conceção de formulações adequadas, pelo que novas tecnologias e estratégias, nomeadamente novas formas farmacêuticas e dispositivos de medição/administração, necessitam de ser desenvolvidos para os recém-nascidos.

As formas farmacêuticas para administração oral são as que se encontram disponíveis em maior extensão no mercado, sendo que são as alternativas de maior preferência devido à estabilidade e conveniência de administração. Contudo, como verificado em secções anteriores, os recém-nascidos nem sempre são capazes de deglutir as formas farmacêuticas orais, sejam elas líquidas ou sólidas, realçando que nem todas as alternativas terapêuticas disponíveis no mercado são adequadas aos recém-nascidos.

### 8.1.1. Formas farmacêuticas orais sólidas

A manipulação de formas farmacêuticas sólidas limita a obtenção de doses precisas, devido tanto à fragmentação e divisão de comprimidos sem ranhura para o efeito como também pela alteração das propriedades de libertação de medicamentos de ação controlada ou modificada. De forma a limitar este risco de redução de eficácia e segurança, foram desenvolvidos comprimidos com ranhuras que permitiam a divisão em 8 segmentos e ainda na forma cilíndrica de modo a possibilitar o corte em fragmentos com as dimensões desejáveis tendo em conta a dose necessária.<sup>(106)</sup>

A criação de formas farmacêuticas orais flexíveis (como os comprimidos orodispersíveis, comprimidos dispersíveis e efervescentes), que não necessitam de ser deglutidos na forma inteira, vem permitir a administração de terapias farmacológicas por via oral em situações onde a deglutição pelo doente é ainda difícil.<sup>(28,106)</sup> Os comprimidos dispersíveis apresentam uma maior flexibilidade de dose, podendo ser ainda administrados por via entérica. Os mini-comprimidos orodispersíveis podem ser colocados diretamente na boca ou ainda dispersos em bebidas adequadas à faixa etária, formando partículas de fácil deglutição e diminuindo o risco de engasgamento.<sup>(28)</sup> Estes são ainda constituídos por uma camada bio adesiva que facilita a retenção na boca e reduz o risco de deglutição precoce.<sup>(106)</sup>

### 8.1.2. Formas farmacêuticas orais líquidas

Relativamente às formas farmacêuticas orais líquidas, apesar de apresentarem uma elevada flexibilidade de dose e facilidade de administração, quando comparadas com as formas farmacêuticas orais sólidas, estas apresentam um número superior de limitações, sendo que a ausência de dispositivos de medição padrão originam incongruências em termos de dose. Adicionalmente, a aceitabilidade por parte do doente na administração repetida de formulações, várias vezes ao dia, revela a importância da disponibilização de formulações líquidas de libertação controlada.<sup>(106)</sup>

### 8.1.3. A administração intravenosa

Como verificado, a via de administração mais comum em recém-nascidos é a intravenosa, contudo envolve a aplicação de dispositivos complexos em órgãos vitais ainda em desenvolvimento. Os dispositivos convencionais apresentam desvantagens, sendo inapropriados devido à intolerância na administração de grandes volumes de fluidos e ainda pelas possíveis interações entre vários fármacos administrados no mesmo ponto de acesso. De modo a ultrapassar estas fragilidades, Van Jaarsveld and Birns desenvolveu um sistema composto por um tubo primário, conectado ao fármaco e a um filtro com comunicação na direção do fluxo do tubo que permite filtrar endotoxinas, e um segundo tubo com a direção do fluxo do fluido com um filtro e com terminação num conector associado ao dispositivo do cateter do recém-nascido.<sup>(106)</sup> Adicionalmente, a utilização de conectores multi-lúmen e na forma de Y permitem a administração simultânea de múltiplos fármacos.<sup>(28)</sup>

### 8.1.4. A administração pulmonar

Foi verificado na área de neonatologia que os lactentes com baixa saturação de oxigénio não eram capazes de obter uma alimentação adequada, sendo que era necessário o fornecimento de oxigénio de forma suplementar. Contudo, o uso de nebulizadores pelos recém-nascidos é um processo complexo e de stress para esta faixa etária, tendo por isso sido desenvolvido um nebulizador de sucção para lactentes que fornece um gás com um medicamento possível de ser respirável de forma simultânea à alimentação.<sup>(106)</sup>

### 8.1.5. A palatabilidade

Os recém-nascidos possuem várias limitações em termos substâncias que permitam maior palatabilidade. Desta forma, tem sido amplamente investigado a possível integração do leite como potencial veículo para as formulações líquidas, visto que possui boas propriedades de solubilização e capacidade em manter a estabilidade do veículo emulsificado.<sup>(106)</sup> Contudo, existe o risco de o perfil de PK de um fármaco altamente lipofílico ser alterado quando coadministrado com uma formulação de leite.<sup>(28)</sup>

Com o desenvolvimento da forma farmacêutica na forma de *wafer* (pastilha/hóstia), patenteado especialmente para uso pediátrico, pretende-se mascarar o sabor não agradável da substância ativa através da inclusão de um agente protetor que forma uma película fina solú-

vel em água.<sup>(106)</sup> Adicionalmente, determinadas metodologias reológicas são cruciais para otimizar propriedades físicas críticas na situação de administração de formas farmacêuticas orais sólidas em doentes pediátricos, como é o caso do desenvolvimento de um veículo hidrogel que facilita a administração de comprimidos e cápsulas por esta população.<sup>(118)</sup>

Apesar das novas abordagens demonstrarem ser promissoras, a investigação relativa à aceitabilidade e preferência de cada uma delas pelos doentes é ainda escassa. As formulações orodispersíveis estão-se a tornar cada vez mais notórias, contudo é necessária ainda a ampliação do espectro de substâncias ativas e doses disponibilizadas. Devido à diversidade fisiológica da população pediátrica e limitações das tecnologias atualmente disponíveis para administração oral de medicamentos em recém-nascidos, a criação de uma forma farmacêutica única e padrão não é aceitável para todas as faixas etárias, e mesmo para todos os recém-nascidos, sendo necessária uma abordagem individualizada para a seleção da formulação mais adequada.<sup>(24,106)</sup> Neste contexto, a criação de orientações que permitam a correlação entre as tecnologias farmacêuticas disponíveis e a aceitabilidade dos doentes, tendo em conta o seu estado clínico e idade, pode auxiliar na seleção da abordagem e formulação mais apropriada.<sup>(106)</sup>

## 8.2. Melhores excipientes

No que diz respeito aos excipientes, a escassa quantidade de informação referente ao impacto destas substâncias nos recém-nascidos reforçaram a necessidade de uma avaliação urgente desta exposição e riscos associados. Para além dos avanços regulamentares, surgiram várias iniciativas investigacionais na tentativa de auxiliar no desenvolvimento de melhores formulações para esta faixa etária.

### 8.2.1. Estudo Europeu de Exposição de Recém-nascidos a Excipientes

Vários especialistas pediátricos de neonatologia e farmacêuticos europeus reuniram-se no final de 2009 na tentativa de resolver esta situação. Surge assim o *European Study of Neonatal Exposure to Excipients* (Estudo Europeu de Exposição de Recém-nascidos a Excipientes) (ESNEE) com o objetivo de desenvolver uma variedade de metodologias que permitam uma avaliação integrada da exposição dos recém-nascidos europeus a excipientes potencialmente tóxicos, constituintes dos medicamentos administrados durante a sua permanência nos hospitais, e assim criar novas técnicas que contribuam com as informações necessárias para o uso e desenvolvimento de formulações adequadas. Este programa consiste em 5 objetivos faseados: 1) Através do estudo de prevalências de exposição de excipientes em recém-nascidos, investigar possíveis oportunidades de substituição e prioridades de reformulação; 2) Realizar uma revisão sistemática de modo a identificar a informação existente relativa ao impacto dos excipientes no desenvolvimento dos recém-nascidos e animais jovens; 3) Desenvolver técnicas que permitam amostragem sanguínea em pequenos volumes a ser usados em modelos cinéticos da exposição sistémica a excipientes; 4) Realizar um estudo coorte na população exposta a um conjunto de excipientes selecionados, incluindo amostragem sanguínea para ensaios de cinética dos excipientes; 5) Desenvolver modelos de cinética dos excipientes selecionados; 6) Integrar resultados e identificar desafios de formulação relacionados com uso

de excipientes em recém-nascidos. Pretende-se assim desenvolver modelos de cinética para os seguintes excipientes: propilenoglicol, etanol e metabolitos, propil-hidroxibenzoato e outros parabenos, benzoato de sódio / ácido benzóico / álcool benzílico, polissorbato 80 e sorbitol.<sup>(119)</sup> A revisão sistemática iniciou-se com o propilenoglicol, realizada pela equipa de Paris. Dados relativos à exposição dos recém-nascidos a excipientes foram obtidos pela equipa da Estónia e a medição da concentração de parabenos no sangue dos expostos, análise e modelagem pela equipa do Reino Unido. No final, a informação será apresentada na forma de monografias, com resumos, limites de segurança e ainda indicações de monitorização de efeitos adversos aquando da exposição.<sup>(120)</sup>

### 8.2.2. Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria

Através da *European Paediatric Formulation Initiative* (Iniciativa de Formulação Pediátrica Europeia) (EuPFI)<sup>12</sup>, é desenvolvida a base de dados *Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics* (Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria) (STEP)<sup>13</sup> que, tal como o próprio nome aponta, permite melhorar o acesso a publicações referentes a excipientes e a sua toxicidade e tolerância em recém-nascidos. Esta ferramenta permitirá à comunidade científica selecionar os excipientes mais adequados durante o desenvolvimento pediátrico, dar suporte na previsão da toxicidade de desenvolvimento, auxiliar no planeamento de gestão de riscos e ainda fornecer uma base para a avaliação da necessidade de novos dados pediátricos.<sup>(121)</sup> Na base de dados encontram-se disponíveis dados clínicos, não-clínicos, *in vitro*, informação regulamentar e/ou revisões de cerca de 50 excipientes, em diferentes faixas etárias. No entanto, até 19 de fevereiro de 2021, no que diz respeito a dados clínicos em recém-nascidos, apenas se encontrava informação de segurança, tolerabilidade e efeitos adversos disponível relativamente ao cloreto de benzalcónio, álcool benzílico, ácido bórico, dextrose, frutose, glicerina, metilparabeno, polissorbato 80, propilenoglicol, propilparabeno e benzoato de sódio.<sup>(122)</sup>

### 8.2.3. Exposição Segura a Excipientes em Recém-nascidos e Crianças Pequenas

Em 2006 surge o projeto *Safe Excipient Exposure in Neonates and Small Children* (Exposição Segura a Excipientes em Recém-nascidos e Crianças Pequenas) (SEEN) com um grupo de investigadores dinamarqueses que pretendiam descrever os padrões de exposição a ex-

---

<sup>12</sup> Consórcio fundado em 2007 no âmbito das formulações farmacêuticas para uso pediátrico. Suportada por membros voluntários de universidades, hospitais, farmácias, indústria farmacêutica e agências regulamentares tem como objetivo acelerar o desenvolvimento de melhores medicamentos e mais seguros para uso na população pediátrica, identificado e revendo os problemas e desafios existentes no desenvolvimento de formulações pediátricas. Com foco nas áreas de Dispositivos de Administração, Medicamentos Biológicos, Avaliação do Sabor e Mascaramento do Sabor, Formulações Adequadas à Idade e Excipientes Farmacêuticos pretendem partilhar conhecimento através de discussões interativas e feedback de todas as partes interessadas, disponibilizar publicações/documentos de reflexão e ainda gerar fundos de financiamento de suporte às futuras investigações universitárias e da indústria.<sup>(135)</sup>

<sup>13</sup> Compila informação de segurança e toxicidade, publicamente disponíveis na forma de artigos científicos *peer-reviewed* e relatórios governamentais, relativa a excipientes numa única base de dados, de modo a auxiliar a indústria farmacêutica no processo de decisão de necessidade de desenvolver estudos adicionais ou realçar qualquer relação existente entre a exposição a um excipiente e evidência de toxicidade clinicamente significativa no grupo etário pediátrico.<sup>(136)</sup>

excipientes, incluindo a quantificação das doses cumulativas diárias de etanol, propilenoglicol, álcool benzílico, parabenos, aromatizantes artificiais, potássio, aspartame, glicerol, sorbitol e polissorbato-80 (excipientes potencialmente perigosos) em recém-nascidos e crianças pequenas durante os seus tratamentos farmacológicos, tendo-se prolongado até 2016. Foi verificada a quantidade de excipientes presentes em todos os medicamentos utilizados, estando aprovados ou não para a faixa etária em causa, sendo que quando a informação não estava disponível no RCM, os fabricantes foram contactados. Adicionalmente, os níveis diários cumulativos a que os recém-nascidos eram expostos foram comparados com os valores limites recomendados no Anexo à norma orientadora relativa aos excipientes na rotulagem e FI da EMA. No caso específico de exposição ao etanol e propilenoglicol, o estudo revelou que os limites de tolerância propostos foram excedidos em 53% e 40% dos recém-nascidos, respetivamente. É assim reforçada a necessidade de continuar a investigar a exposição a excipientes nesta faixa etária e limitar a quantidade dos mesmos, visto que podem provocar efeitos adversos prejudiciais ao desenvolvimento dos sistemas fisiológicos dos recém-nascidos.<sup>(31)</sup>

Demonstra-se assim que nem sempre os clínicos têm acesso a informação sobre quantidades e concentrações dos excipientes nos medicamentos que pretendem prescrever aos seus doentes, pois é uma informação considerada confidencial e as quantidades não são disponibilizadas ao público. Surge assim o importante papel da base de dados STEP, que apesar de não revelar a quantidade de excipientes presentes num medicamento em específico, a informação nela contida, devido a estudos como o projeto SEEN, Estudos sobre Farmacocinética e Dinâmica de Excipientes em Recém-nascidos e o Projeto de Pesquisa do Propilenoglicol, juntamente com outras fontes, pode ter impacto na avaliação do risco e auxiliar nas tomadas de decisão sobre o uso de determinados fármacos e/ou excipientes.<sup>(14,31)</sup>

#### 8.2.4. Abordagens adicionais

Como verificado em secções anteriores, por vezes existe uma falta de consistência entre a dose prescrita e a dose administrada devido tanto a erros de cálculo, medição ou mesmo de arredondamento. A abordagem *Dose-Banding* tem sido um sistema implementado em várias áreas médicas, como a oncologia, onde as doses terapêuticas são calculadas de forma individualizada e posteriormente arredondadas ou por defeito ou por excesso.<sup>(58,123,124)</sup> Posteriormente, são criadas faixas de dose padrão que irão auxiliar e facilitar aquando da necessidade de arredondamento durante a preparação de medicamentos para a população pediátrica.<sup>(58)</sup>

Adicionalmente, de forma a apoiar os estudos investigacionais e a usufruir dos dados disponibilizados pela comunidade científica, realça-se a importância da estipulação de valores limites seguros para cada excipiente de aplicação em neonatologia, de modo a criarem-se fórmulas farmacêuticas seguras para esta subpopulação pediátrica.

Em suma, na verificação e elaboração de um relatório de preparação de uma fórmula magistral é possível justificar o uso qualitativo e quantitativo do excipiente, se a dose é a padrão, se são conhecidas toxicidades (considerando ainda que um excipiente com toxicidade aceitável numa administração de dose única pode ser diferente do perfil do mesmo excipiente durante um tratamento prolongado ou crónico), ilustrar possíveis dados de extrapolação e analisar o contexto benefício-risco. O formulador deve ainda considerar se o uso do excipiente é

inevitável na formulação, como é o caso da prescindibilidade na inclusão de conservantes antimicrobianos em formulações para administração única e a inclusão de edulcorantes e mascara sabores em administrações por via entérica.<sup>(28)</sup> Adicionalmente, realça-se ainda a importância da divulgação e partilha de informação referente à preparação de fórmulas magistrais, e utilização de medicamentos em condições *off-label*, e respetivos resultados terapêuticos tanto de sucesso como de insucesso, pois só com a revisão destes dados e imposição de medidas para a melhoria contínua podem ter impacto na diminuição de erros de terapêutica e na redução da ocorrência de reações adversas.

## 9. Considerações finais

Apesar dos esforços regulamentares e iniciativas tomadas pela comunidade científica já em prática no sentido do aumento da disponibilização de medicamentos adequados à população pediátrica, este objetivo não será atingido num futuro próximo. O longo período de tempo para obtenção de uma aprovação pediátrica após a aprovação da indicação adulta, o atraso na introdução do medicamento no mercado após aprovação, a decisão de comparticipação/disponibilidade hospitalar tomada por cada sistema nacional de saúde e adaptação às alterações das práticas de prescrição são fatores que condicionam a disponibilização de melhores alternativas terapêuticas. Deste modo, a necessidade de preparar fórmulas magistrais e em condições *off-label* vai permanecer como prática corrente.

Por conseguinte, surge a necessidade de promover e apoiar a investigação não-clínica, para que mais dados sejam disponibilizados e permitam uma melhor aferição da segurança dos excipientes, e ainda possibilitar a recolha e análise de dados provenientes da prática clínica, para que melhores abordagens se possam aplicar e diminuir a exposição dos recém-nascidos a riscos de segurança e eficiência. Para além disso, o apoio no desenvolvimento e implementação de novas tecnologias e estratégias, nomeadamente novas formas farmacêuticas e dispositivos de medição/administração poderá permitir um melhor apoio na prática clínica.

Adicionalmente, a emissão de documentos orientadores a nível nacional e da UE, no que diz respeito à preparação de formulações magistrais e em condições *off-label* é uma estratégia a favor da disponibilização de formulações adequadas aos recém-nascidos. Orientações que providenciem informação de forma formal e oficial relativamente às melhores abordagens para o cálculo de doses e diluições, relativas a condições de armazenamento, formas farmacêuticas apropriadas a cada idade e estado clínico, quantidades de excipientes seguras possíveis de manipular e administrar e ainda que dispositivos são mais adequados à medição reprodutível de volumes reduzidos. Como referido, no momento da formulação, deve ser efetuada uma correlação entre as tecnologias farmacêuticas disponíveis e a aceitabilidade dos doentes, tendo ainda em consideração o seu estado clínico e idade, pelo que se torna também importante a criação de documentos orientadores que auxiliem na seleção da abordagem e formulação mais apropriada.

A imposição de um relatório final de manipulação, que contemple o registo de todas as abordagens e questões surgidas e desenvolvidas durante a preparação da formulação manipulada, sujeito a revisão frequente para aplicação de melhoria contínua, permitirá também a diminuição da exposição da subpopulação a riscos, permitindo a disponibilização de melhores formulações e excipientes à subpopulação pediátrica de recém-nascidos.

Por fim, e para que todos os esforços regulamentares sejam disponibilizados e as práticas tornadas universais, surge a necessidade de constituir equipas multidisciplinares, com conhecimento específico, dando formação atualizada sobre a manipulação adequadas de formulações extemporâneas e familiarizando os profissionais com a estrutura legal e regulamentar aplicável, desde as normas orientadoras em vigor aos mais recentes estudos disponíveis na literatura.

## **Bibliografia**

1. Mesek I, Nellis G, Lass J, Metsvaht T, Varendi H, Visk H, et al. Medicines prescription patterns in European neonatal units. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(6):1578–91.
2. Smits A, Kulo A, N de Hoon J, Allegaert K. Pharmacokinetics of Drugs in Neonates: Pattern Recognition Beyond Compound Specific Observations. *Curr Pharm Des*. 2012;18(21):3119–46.
3. European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. 2006.
4. Doherty TM, Salik I, Hu A. Physiology, Neonatal. *StatPearls*. 2019.
5. European Commission. Commission Staff Working Document - Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products- 2020.
6. Paul SP, Whibley J, John S. Challenges in paediatric prescribing. *Nurse Prescr*. 2011 May;9(5):220–6.
7. Cuzzolin L. Neonates exposed to excipients: concern about safety. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2018;7(1).
8. Turner MA, Duncan JC, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: Lessons from food safety and other areas. Vol. 73, *Advanced Drug Delivery Reviews*; 2014. p. 89–101.
9. Tuleu C, Breitreutz J. Educational Paper: Formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):717–20.
10. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2014.
11. Ward Platt MP, Hey EN. The Physiology of the Newborn. In: *Care of the Critically Ill Patient*. Second Edi. Springer London; 1992. p. 175–86.
12. Ward RM, Benjamin D, Barrett JS, Allegaert K, Portman R, Davis JM, et al. Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates. *Pediatr Res*. 2017 May 1;81(5):692–711.
13. World Health Organization (WHO). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. 2012.
14. Allegaert K, Samardzic J, Bajcetic M, van den Anker JN. Developmental Pharmacology and Therapeutics in Neonatal Medicine. In: *Neonatology*. Second Edition. Springer International Publishing; 2018. p. 693–707.
15. European Medicines Agency. *Guideline on the Investigation of Medicinal Products in the Term and Preterm Neonate*. 2010.
16. Allegaert K, van de Velde M, John van den A. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth*. 2014;24.
17. Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children - A Brief Historical Review. *Paediatr Perinat Drug Ther*. 2002;5:12–8.
18. Anderson BJ. My child is unique; The pharmacokinetics are universal. *Paediatr*

- Anaesth. 2012 Jun;22(6):530–8.
19. Mimouni FB, van den Anker JN. Neonatal Pharmacology and Nutrition Update - Pediatric and Adolescent Medicine. Karger Medical and Scientific Publishers. 2014.
  20. Akinmboni TO, Davis NL, Falck AJ, Bearer CF, Mooney SM. Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates. *J Perinatol*. 2018 Feb;38(2):169–74.
  21. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Aug 1;119(2):126–32.
  22. European Commission. Regulamento(CE) N.O 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n.o 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n.o 7. *J Of da União Eur*. 2006.
  23. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos Frequentemente Sujeitos a Prescrição Off-label. Boletim Centro de Informação do Medicamento janeiro-março 2020. 2020.
  24. Weda M, Hoebert J, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, Langedijk J, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017;(February):1–185.
  25. Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Jan;71(1):1–13.
  26. Kimland E, Odland V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 May 4;91(5):796–801.
  27. Kieran EA, O’Callaghan N, O’Donnell CPF. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: A prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2014;103(4).
  28. O’Brien F, Clapham D, Krysiak K, Batchelor H, Field P, Caivano G, et al. Making medicines baby size: The challenges in bridging the formulation gap in neonatal medicine. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun;20(11).
  29. Wong ICK, Wong LYL, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. Vol. 94, *Archives of Disease in Childhood*. 2009. p. 161–4.
  30. Osterberg RE, Demerlis CC, Hobson DW, MCGovern TJ. Trends in Excipient Safety Evaluation. *Int J Toxicol*. 2011;30(6):600–10.
  31. Valeur KS, Holst H, Allegaert K. Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered. *Pharmaceut Med*. 2018 Aug;32(4):251–8.
  32. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Mar;10(2):256–9.
  33. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: A pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015 Jul;100(7):694–9.
  34. Sviestina I, Mozgis D. A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia. *Eur J Hosp Pharm*. 2018 Jul;25(4):176–82.
  35. Conn RL, Kearney O, Tully MP, Shields MD, Dornan T. What causes prescribing

- errors in children? Scoping review. *BMJ Open*. 2019 Jul;9(8):e028680.
36. U.S. Food & Drug Administration. “Off-Label” and Investigational Use Of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices [Internet]. 1998 [citado a 30 de março 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices>
  37. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. History - Best Pharmaceuticals for Children Act [Internet]. [citado a 30 de março 2021]. Disponível em: <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/history>
  38. National Institute of Health, U.S. Food and Drug Administration, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCHA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics [Internet]. 2020 [citado a 30 de março 2021]. Disponível em: <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/bpca/activities>
  39. National Institutes of Health, U.S. Food and Drug Administration, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCHA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics. 2017.
  40. European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children - EMEA. 2004.
  41. European Medicines Agency. Needs for paediatric medicines [Internet]. [citado a 1 de abril 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/needs-paediatric-medicines>
  42. Nahata MC, Allen L V. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008 Nov 1;30(11):2112–9.
  43. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline | The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2 Module 3: Quality. 2002.
  44. Ministério da Saúde. Portaria 594/2004. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02. 2004. p. 3441–5.
  45. Ghulam A, Keen K, Tuleu C, Wong ICK, Long PF. Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. *Ann Pharmacother*. 2007 May 4;41(5):857–60.
  46. Marek E, Kraft WK. Ethanol Pharmacokinetics in Neonates and Infants. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2014 Dec;76:90–7.
  47. Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, Roethlisberger D, Schmitt G. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children*. 2019 Dec;7(1).
  48. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). European Paediatric Formulary goes live on 11 December 2019. 2019.
  49. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Paediatric Formulary [Internet]. [citado a 4 de abril 2021]. Disponível em: <https://paedform.edqm.eu/app/epf/search/>

50. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30. 2006. p. 6297–383.
51. Upadhyaya P, Seth V, Sharma M, Ahmed M, Moghe VV, Khan ZY, et al. Prescribing knowledge in the light of undergraduate clinical pharmacology and therapeutics teaching in india: Views of first-year postgraduate students. *Adv Med Educ Pract.* 2012;3:47–53.
52. Lesar TS. Errors in the Use of Medication Dosage Equations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998 Apr 1;152(4):340–4.
53. Simón A. Prevenção de Erros de Medicação na Comunidade. Centro de informação do Medicamento. Ordem dos Farmacêuticos; 2018.
54. European Medicines Agency. Good practice guide medication error recording coding reporting assessment of medication errors. 2015.
55. Honey BL, Bray WM, Gomez MR, Condren M. Frequency of prescribing errors by medical residents in various training programs. *J Patient Saf.* 2015 Jun;11(2):100–4.
56. Conn RL, McVea S, Carrington A, Dornan T. Intravenous fluid prescribing errors in children: Mixed methods analysis of critical incidents. *PLoS One.* 2017 Oct;12(10).
57. Sherwin CMT, Medlicott NJ, Reith DM, Broadbent RS. Intravenous drug delivery in neonates: Lessons learnt. Vol. 99, *Archives of Disease in Childhood.* BMJ Publishing Group; 2014. p. 590–4.
58. Rashed AN, Tomlin S. Establishing dose bands for commonly prescribed oral medications for children in the UK: Results of a Delphi study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;
59. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics. 2009.
60. European Medicines Agency. Relatório de Avaliação Pública Europeu - Hepsera. 2019.
61. Swedrowska M, Ingham S, Tomlin S, Forbes B. Recommendations for crushing Circadin® (melatonin) tablets for safe and reliable delivery via pediatric nasogastric tubes. *Int J Pharm.* 2021 Feb;594.
62. Ministério da Saúde. Decreto-Lei 95/2004. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. 2004. p. 2439–41.
63. Ministério da Saúde - INFARMED. Deliberação n.º 1985/2015 - Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição. Diário da República n.º 214/2015, Série II 2015-11-02. 2015;31533–31533.
64. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. 2004.
65. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011;63(5):362–5.
66. Kar M, Chourasiya Y, Maheshwari R, Tekade RK. Current developments in excipient science: Implication of quantitative selection of each excipient in product development. In: *Basic Fundamentals of Drug Delivery*; 2019. p. 29–83.
67. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *II Farm.* 2003;58(8):541–

- 50.
68. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *II Farm.* 1999;54:1–14.
  69. Golightly LK, Smolinske SS, Bennett ML, Sutherland EW, Rumack BH. Pharmaceutical Excipients. *Med Toxicol.* 1988;3(2):128–65.
  70. World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children [Internet]. 2007.
  71. Osterberg RE, See NA. Toxicity of Excipients - A Food and Drug Administration Perspective. *Int J Toxicol.* 2003;22(5):377–80.
  72. Balistreri WF, Farrell MK, Bove K E. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics.* 1986 Sep;78(3):503–6.
  73. Pilapil VR. Hexachlorophene Toxicity in an Infant. *Am J Dis Child [Internet].* 1966 Mar;111(3):333–6.
  74. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC. Buprenorphine for the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Sep;377(10):996–8.
  75. Food and Drug Administration. General Clinical Pharmacology - Considerations for Neonatal Studies for Drugs and Biological Products (Guidance for Industry - Draft). 2019 .
  76. U.S. National Library of Medicine. DailyMed - Search Results for Polysorbate [Internet]. [citado a 21 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?adv=1&labeltype=all&query=%28POLYSORBATE%29+>
  77. Masi S, De Cléty SC, Anslot C, Detaille T. Acute amiodarone toxicity due to an administration error: Could excipient be responsible?: Letter to the Editors. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Jun;67(6):691–3.
  78. Bax R, Tomasi P. Neonatal pharmacotherapy: Legal and regulatory issues. *Pediatr Adolesc Med.* 2015 Nov;18:108–23.
  79. U.S. Food & Drug Administration. New Pediatric Labeling Information Database [Internet]. [citado a 16 de março 2021]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?filter=&sortColumn=&sd=labelingdatabase&page=1>
  80. European Medicines Agency. Rewards and incentives for paediatric medicines [Internet]. [citado a 4 de fevereiro 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines>
  81. U.S. Food & Drug Administration. Development & Approval Process [Internet]. [citado a 22 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs#Developing>
  82. U.S. Food & Drug Administration. Investigational New Drug (IND) Application [Internet]. [citado a 22 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
  83. U.S. Food & Drug Administration. Types of Applications [Internet]. [citado a 22 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed->

and-approved/types-applications

84. U.S Food & Drug Administration. New Drug Application (NDA) [Internet]. [citado a 22 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
85. U.S Food & Drug Administration. Abbreviated New Drug Application (ANDA) [Internet]. [citado a 22 de janeiro 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/abbreviated-new-drug-application-anda>
86. Food and Drug Administration. Pediatric Study Plans: Content of and Process for Submitting Initial Pediatric Study Plans and Amended Initial Pediatric Study Plans (Guidance for Industry). 2020.
87. European Commission. Notice to Applicants Volume 2A - Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 - Marketing Authorisation . 2019.
88. European Medicines Agency. Authorisation of medicines - Scope of the centralised procedure. [citado a 4 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#from-lab-to-patient>
89. European Commission. Notice to Applicants Volume 2B - Medicinal products for human use: Presentation and format of the dossier. 2006.
90. Comissão Europeia. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 . Jornal das Comunidades Europeias. 2001
91. European Medicines Agency. How EMA evaluates medicines for human use - Assessment process [Internet]. [citado a 4 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines#information-to-be-submitted>
92. European Medicines Agency. Pre-authorisation guidance: 3.2 Orphan and paediatric requirements [Internet]. [citado a 4 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance#3.2-orphan-and-paediatric-requirements-section>
93. Comissão Europeia. Comunicação da Comissão - Diretrizes sobre o formato dos conteúdos dos pedidos de aprovação ou alteração de um plano de investigação pediátrica e dos pedidos de isenção ou de diferimento, bem como sobre as modalidades de verificação da conformidade e os critérios de avaliação da relevância dos estudos (2014/C 338/01). Jornal da União Europeia. 2014.
94. Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1 - A need assessment study. *Int J Pharm*. 2012 May;435(2):101–11.
95. Salunke S, Clapham D, Agrawal A, Hughes K, Nunn T. Best practices for selection of excipients for paediatrics – Workshop reflection. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021 Mar;160:77–81.
96. International Pharmaceutical Excipients Council Americas. FAQs About Excipients [Internet]. [citado a 3 de fevereiro 2021]. Disponível em: <https://ipecamericas.org/what-ipec-americas/faqs>
97. Elder DP, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients - Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J Pharm Sci*. 2016 May 25;87:88–99.

98. International Pharmaceutical Excipients Council. Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals. 2008.
99. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. 2005.
100. U.S. Food & Drug Administration. Inactive Ingredient Database - Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [Internet]. [citado a 3 de fevereiro 2021]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
101. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Fact Sheet - What is JECFA?. 2016.
102. European Medicines Agency. Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product. 2008
103. International Pharmaceutical Excipient Council Europe. IPEC Europe - Position paper on the need for a master file system for novel excipients in Europe. 2019
104. Food and Drug Administration. Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route - Guidance for Industry and Review Staff. 2015.
105. European Medicines Agency. Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population. 2007.
106. Mfoafo KA, Omidian M, Bertol CD, Omidi Y, Omidian H. Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Mar 15;597.
107. European Commission. Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”. 2019.
108. European Commission. Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union. 2001.
109. European Commission. Notice to Applicants Volume 2C - Guidelines Medicinal products for human use Safety, environment and information: Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. 2018.
110. European Medicines Agency. Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use. 2018.
111. Food and Drug Administration. Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Product Labeling - Guidance for Industry. 2019.
112. European Medicines Agency. Excipients labelling - Background information on individual excipients [Internet]. [citado a 8 de fevereiro 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/reference-guidelines/excipients-labelling>
113. Ruiz BQ, Desfontaine E, Arenas-López S, Wang S. Pediatric formulation issues identified in Paediatric Investigation Plans. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Dec;7(1).
114. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Official web site [Internet]. [citado a 7 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ich.org/>
115. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH S11 - Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals. 2020

116. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E11 (R1) - Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. 2017.
117. European Medicines Agency. List of criteria for screening PIPs with regard to paediatric specific Quality issues and referring them to the PDCO FWG for discussion. 2013.
118. Pereira M, Silva FC, Ribeiro HM, Almeida AJ, Marto J. Rheological Tools Used in the Development of an Oral Vehicle for Paediatric Patients. In: Springer Proceedings in Materials, editor. Proceedings of the Iberian Meeting on Rheology (IBEREO 2019). Springer, Cham; 2020. p. 35–9.
119. Graham S, Turner M. European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE). *Infant*. 2011;7(1):196–9.
120. Turner MA, Duncan J, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, et al. European study of neonatal exposure to excipients: An update. *Int J Pharm*. 2013 Nov;457(1):357–8.
121. Salunke S, Tuleu C. The STEP database through the end-users eyes - USABILITY STUDY. *Int J Pharm*. 2015;492(1–2):316–31.
122. European Paediatric Formulation Initiative. STEP Database [Internet]. [citado a 19 de fevereiro 2021]. Disponível em: <https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi>
123. Karande IS, Goff Z, Kewley J, Mehta S, Snelling T. Dose-banding of intravenous piperacillin-tazobactam in pediatric surgical inpatients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Sep 1;22(5):364–8.
124. Finch M, Masters N. Implications of parenteral chemotherapy dose standardisation in a tertiary oncology centre. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Oct;25(7):1687–91.
125. Somvanshi PR, Venkatesh K V. Hill Equation. In: Dubitzky W, Wolkenhauer O, Cho K-H, Yokota H, editors. *Encyclopedia of Systems Biology*. Springer New York; 2013. p. 892–5.
126. Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, et al. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Nov 28;22(6):633–48.
127. Tariq S, Aronow WS. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int J Mol Sci*. 2015 Dec 4;16(12):29060–8.
128. U.S Food & Drug Administration. Institutional Review Boards - Frequently Asked Questions [Internet]. 1998 [citado a 17 de março 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/institutional-review-boards-frequently-asked-questions>.
129. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2017.
130. Hamza A. *Kernicterus*. *Autops Case Reports*. 2019;9(1).
131. Anbalagan S, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021.
132. European Medicines Agency. Paediatric investigation plans [Internet]. [citado a 17 de março 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
133. U.S. Food & Drug Administration. Frequently Asked Questions About Therapeutic

- Biological Products [Internet]. 2015 [citado a 13 de abril 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/frequently-asked-questions-about-therapeutic-biological-products>
134. U.S. Food & Drug Administration. 80 Years of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Internet]. 2018 [citado a 13 de abril 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history-exhibits/80-years-federal-food-drug-and-cosmetic-act>
135. European Paediatric Formulation Initiative. EuPFI - About Us [Internet]. [citado a 24 de março 2021]. Disponível em: <http://www.eupfi.org/about-eupfi/>
136. European Paediatric Formulation Initiative. EuPFI - STEP Database [Internet]. [citado a 24 de março 2021]. Disponível em: <http://www.eupfi.org/step-database-info/>