



## FARMACOTERAPIA PEDIÁTRICA: AS PARTICULARIDADES DA UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS EM PEDIATRIA

*Iris Anunciação dos Anjos Medeiros<sup>1</sup>, Fernando Sousa Oliveira<sup>2</sup>*

1 Farmacêutica pela Universidade Federal de Campina Grande;

2 Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Universidade Federal da Paraíba, UFPB.

### RESUMO

Devido à imaturidade do sistema fisiológico, a população pediátrica possui particularidades que interferem na escolha do fármaco. Baseado nessas premissas, este trabalho objetivou realizar uma revisão da literatura sobre o modo de ação e os fatores que interferem no efeito dos fármacos, vias de administração, parâmetros utilizados para ajustes de dose e a importância do farmacêutico clínico na farmacoterapia infantil. A busca de trabalhos foi realizada em bases de dados eletrônicas. Foram utilizados descritores, isolados ou em combinações, em português, inglês e espanhol. Os estudos utilizados foram publicados entre 2008 e 2018. Após a busca, 213 materiais foram encontrados, selecionou-se 157 trabalhos. Destes, 99 foram excluídos. A amostra final contou com 58 trabalhos. A utilização de fármacos em pediatria deve considerar o grau de desenvolvimento fisiológico, idade, superfície corporal, peso e altura da criança. Os principais fatores que interferem são: secreção gástrica, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, permeabilidade da membrana intestinal, função pancreática e biliar, microbiota normal, vias de administração, água total do organismo e grau de ligação do fármaco com proteínas. A via de administração mais utilizada é a oral. Para os ajustes de dose, utilizam-se cálculos com base na idade, peso e superfície corporal. O farmacêutico clínico deve ser responsável pela farmacoterapia, assumindo a diversas responsabilidades. Por fim, é de suma importância o desenvolvimento de mais trabalhos com ênfase no tema aqui abordado, que descrevam os aspectos relevantes da farmacoterapia infantil e atuação do farmacêutico clínico.

**Palavras-chave:** Farmacocinética; Farmacologia; Criança.

### PEDIATRIC PHARMACOTHERAPY: THE PARTICULARS OF PEDIATRIC DRUG USE

#### ABSTRACT

Due to the immaturity of the physiological system, the pediatric population has particularities that interfere with the choice of the drug. Based on these assumptions, this study aimed to perform a literature review on the mode of action and factors that affect the effect of drugs, administration routes, parameters used for dose adjustments and the importance of clinical pharmacists in child pharmacotherapy. The search for jobs was performed in electronic databases. We used descriptors, alone or in combinations, in Portuguese, English and Spanish. The studies used were published between 2008 and 2018. After the search, 213 materials were found, 157 papers were selected. Of these, 99 were excluded. The final sample included 58 papers. The use of drugs in pediatrics should consider the degree of physiological development, age, body surface, weight and height of the child. The main factors that interfere are: gastric secretion, gastric emptying time, intestinal motility, intestinal membrane permeability, pancreatic and biliary function, normal microbiota, administration



routes, total body water and degree of protein binding of the drug. The most commonly used route of administration is oral. For dose adjustments, calculations based on age, weight and body surface are used. The clinical pharmacist should be responsible for pharmacotherapy, assuming various responsibilities. Finally, it is of utmost importance the development of more work with emphasis on the theme addressed here, describing the relevant aspects of child pharmacotherapy and the role of the clinical pharmacist.

**Keywords:** Pharmacokinetics; Pharmacology; Child.

## INTRODUÇÃO

A farmacologia pediátrica é a ciência que estuda os medicamentos e os aspectos relacionados a estes na população infantil. Do ponto de vista farmacológico, a criança apresenta mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos próprios, que podem obrigar a modificações no regime posológico, na forma farmacêutica e/ou na via de administração utilizada, de forma a alcançar o efeito terapêutico desejado.<sup>1</sup>

Embora vários avanços já tenham sido alcançados na área da farmacologia clínica pediátrica, ainda existe carência de informações quanto aos aspectos relevantes na terapia infantil, especialmente no que se refere à farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoepidemiologia.<sup>2,3</sup>

Isto se deve à escassez de ensaios clínicos, por motivos éticos, legais e econômicos, acarretando incertezas quanto à eficácia de medicamentos utilizados em crianças, limitando o conhecimento sobre os efeitos dos fármacos no organismo infantil. Como consequência, o uso dos medicamentos neste grupo é baseado em extrapolações e adaptações da utilização em adultos.<sup>4,5</sup> Em linhas gerais, pode-se afirmar que, depois de comercializados, os medicamentos passam a ser utilizados em crianças de maneira empírica e muitas vezes questionável.<sup>6,7</sup>

Estes fatores contribuem para classificar as crianças como sendo um grupo de risco, pois são poucos os medicamentos especificamente autorizados para utilização na idade pediátrica. Em 2007, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a seguinte campanha “*Make Medicines Child Size*” e publicou a Primeira Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças, no intuito de sensibilizar e acelerar ações para aperfeiçoar a disponibilidade e o acesso a medicamentos seguros e apropriados para este público.<sup>7-9</sup>

Entre os países que mais consomem medicamentos, o Brasil ocupa a quinta posição, sendo o primeiro lugar da América Latina. O uso inadequado dos medicamentos e a automedicação podem trazer sérios danos à saúde, como as intoxicações medicamentosas.



Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), mostram que no Brasil, os medicamentos são os principais agentes causadores de intoxicações, sendo as crianças as principais vítimas.<sup>10,11</sup>

A escassez de estudos científicos relacionados ao uso adequado de medicamentos pediátricos tem sido reconhecida nos EUA, União Européia e pela OMS. Esses órgãos alertam para a necessidade de capacitação dos profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico, para atuação em farmacologia pediátrica e implementação de estudos pertinentes na área.<sup>12</sup>

Assim, são vários os pontos passíveis de intervenção por parte do farmacêutico clínico, como parte integrante da equipe de saúde: na pesquisa da dose e regime posológico adequados, na escolha da forma farmacêutica mais indicada para a criança em questão, das possíveis técnicas de administração, e nos conhecimentos relativos à farmacovigilância e ensaios clínicos.<sup>13,14</sup>

Neste sentido, há necessidade de trabalhos que descrevam aos profissionais da saúde, em especial o profissional farmacêutico, as particularidades da população pediátrica quanto ao uso dos medicamentos. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a farmacologia pediátrica, evidenciando o modo de ação e os fatores que interferem no efeito dos fármacos no organismo infantil; vias de administração e os parâmetros utilizados para ajustes de dose de medicamentos em crianças, bem como, a importância da atuação do farmacêutico clínico na farmacoterapia infantil.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual consiste de um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários sobre o tema proposto. Esta modalidade de pesquisa tem base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes.<sup>15</sup> Uma revisão de literatura requer, como qualquer estudo, uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo qualidade e reprodutibilidade, assim como uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo garimpado.<sup>16</sup>

Para a elaboração desse trabalho seguiu-se as seis etapas constituintes desse tipo de revisão. A primeira etapa é caracterizada pela elaboração da pergunta norteadora, sendo, portanto, a fase mais importante da revisão, pois é a partir dela que serão incluídos os melhores estudos, baseados nas informações coletadas e nos meios escolhidos para a



identificação desses estudos. Segue pela fase de busca em bases de dados na literatura. Esses dados são essenciais para demonstrar resultados fidedignos, correlacionando-os com as perguntas norteadoras.<sup>17</sup> A quarta fase consiste da análise crítica dos estudos incluídos, em que ocorre a organização rigorosa das informações de cada estudo. A quinta fase é a discussão dos resultados obtidos, identificando as lacunas de conhecimento. A última fase compreende na apresentação da revisão integrativa, apresentando os resultados encontrados.<sup>18</sup>

Com fundamento no conceito de revisão integrativa e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se as questões norteadoras: Quais as interferências do organismo da criança no efeito dos fármacos? Quais as vias de administração mais recomendadas para crianças? Quais as atribuições do farmacêutico clínico na farmacoterapia infantil? Para responder essas perguntas, a busca de trabalhos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scielo*, *Pubmed*, *Medline*, Periódico da CAPES, e *Google* acadêmico, selecionando os melhores trabalhos científicos disponíveis.

Foram utilizados os seguintes descritores, isolados ou em combinações, escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola: farmacologia pediátrica, fisiologia pediátrica, farmacocinética pediátrica, farmacoterapia da criança, farmácia clínica, atenção farmacêutica em pediatria, intoxicação pediátrica, vias de administração, ajustes de dose.

Os critérios de inclusão para os estudos consistiram de trabalhos publicados entre 2008 e 2018, com informações confiáveis e em periódicos indexados com rigor científico. Foram excluídas publicações que não se encaixaram nos critérios de inclusão, assim como aquelas que não abordavam diretamente o tema proposto.

Após a busca nos portais eletrônicos, 213 materiais foram encontrados. Em seguida, com análise pelo título e resumo, selecionou-se 157 trabalhos. Destes, 99 foram excluídos quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão. A amostra final do estudo contou com 58 materiais.

## DESENVOLVIMENTO

Desde o nascimento até a idade adulta, ocorrem modificações anatômicas e bioquímico-fisiológicas nas crianças, que apresentam como características importantes a maturação e crescimento constantes. O processo de administração de medicamentos leva em consideração o grau de desenvolvimento fisiológico, idade, peso e altura da criança, uma vez que, durante o crescimento ocorrem alterações nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.<sup>19</sup>



### **Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas**

A farmacocinética é um dos principais ramos da farmacologia, tendo como objetivo o estudo da passagem do fármaco pelo organismo, através dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Tal conhecimento auxilia na análise dos dados farmacológicos/toxicológicos, na determinação da posologia e nos estudos clínicos de eficácia e toxicidade.<sup>20</sup>

Já a farmacodinâmica compreende o estudo da ação dos medicamentos no organismo, sendo mais difícil avaliar os efeitos nas crianças, por este motivo, praticamente, não há relatos na literatura.<sup>12</sup> Porém, para aplicação de conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos na área pediátrica deve-se levar em consideração o desenvolvimento fisiológico em cada fase do crescimento.<sup>21</sup> A farmacocinética se divide em quatro fases, que serão descritas nos tópicos seguintes e correlacionada com as particularidades da pediatria.

#### **Absorção**

Segundo Wagner e Abdel-Rahman (2013)<sup>22</sup>, a absorção é o processo pelo qual o fármaco passa do local de administração para a circulação sistêmica. A quantidade de fármaco que se torna disponível no local de ação define a biodisponibilidade, estando este parâmetro relacionado com a velocidade de difusão (que depende da via de administração e propriedades físico-químicas do fármaco) e com a quantidade de fármaco absorvido. A absorção do fármaco e a sua biodisponibilidade depende, principalmente da via de administração. Em pediatria, a via de administração mais utilizada é a oral, isto se deve pela facilidade de utilização. No entanto, alguns fatores podem afetar a absorção oral e devem ser levados em consideração, como: secreção e tempo de esvaziamento gástricos, motilidade intestinal, área de superfície intestinal, permeabilidade da membrana intestinal, função pancreática e biliar, microbiota normal, efeito de primeira passagem e fluxo sanguíneo muscular.

#### **Fatores fisiológicos que influenciam a absorção oral dos medicamentos**

##### **pH gástrico**

De acordo com Funk, Brown, & Abdel-Rahman (2012)<sup>23</sup>, as alterações de pH gástrico têm impacto direto sobre a estabilidade e o grau de ionização do fármaco, influenciando, assim, a quantidade de fármaco que se encontra disponível para absorção. Durante o período neonatal, o pH gástrico se encontra relativamente elevado entre 6-8, no nascimento diminui para faixa de 2-3 nas primeiras 24 horas de vida. Devido a imaturidade



das células parietais gástricas que produzem ácido clorídrico, ao fim das primeiras 24 horas de vida, o pH volta a aumentar, e a produção gástrica deixa de ocorrer por cerca de 10-15 dias. Essa fase de alcalinização gástrica dura até os 2-3 anos de idade, em seguida atingindo o pH gástrico da fase adulta (pH 2-3).

Essas alterações durante a fase evolutiva remetem a necessidade de ajustes posológicos de acordo com o fármaco a ser utilizado. Por exemplo, para fármacos considerados ácidos fracos, é preciso administrar uma dose oral mais elevada em crianças para que os níveis plasmáticos terapêuticos sejam alcançados, desde que não cause toxicidade. Por outro lado, fármacos básicos devem ser administrados em doses menores, pois apresentam uma alta biodisponibilidade.<sup>14</sup>

### **Esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal e permeabilidade da membrana intestinal**

No primeiro ou segundo dia de vida, o esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de seis a oito horas. Logo, os fármacos que são primariamente absorvidos no estômago, quando comparados aos absorvidos no intestino delgado, terão uma maior absorção inicial, o que pode acelerar o efeito. A partir dos seis a oito meses de vida, o tempo de esvaziamento gástrico se aproxima do tempo estimado para os adultos.<sup>24</sup>

Nos recém-nascidos, o peristaltismo é lento e irregular, ocasionando aumento no tempo da absorção. Dessa forma, doses usuais podem se tornar tóxicas. Após o nascimento, a motilidade gastrintestinal é estimulada pela alimentação, ocorre o aumento da permeabilidade devido à imaturidade da mucosa intestinal, afetando a absorção de fármacos no intestino, a função biliar e pancreática. A deficiência de enzimas pancreáticas e sais biliares diminui a absorção de fármacos que precisam de hidrólise intraluminal para serem absorvidos. No período pós-natal, o desenvolvimento dessas funções ocorre rapidamente.<sup>25</sup>

### **Microbiota normal**

O trato gastrointestinal, praticamente estéril, é rápida e imediatamente colonizado ao nascimento, sendo a composição da microbiota intestinal comparativamente simples durante a amamentação, tornando-se complexa após o início do desmame. Com o nascimento, ocorre a colonização gradual e as bactérias podem ser detectadas entre 4-8 horas de vida. A colonização completa do trato gastrointestinal acontece aos 2-3 anos de idade, com a composição microbiana intestinal mantendo-se estável ao longo do tempo. A microbiota intestinal desempenha um papel indispensável no estado de saúde e na doença do hospedeiro, participando do metabolismo de xenobióticos, incluindo fármacos, o que pode



influenciar na biodisponibilidade. Algumas das bactérias colonizadoras podem interferir na absorção, pois são produtoras de fatores metabolicamente ativos, como a vitamina K.<sup>26-28</sup>

### **Distribuição**

A distribuição acontece após a absorção, quando o fármaco entra na corrente sanguínea. Este processo ocorre em várias fases com o fármaco sendo distribuído por vários compartimentos do corpo, de acordo com suas propriedades físico-químicas, tais como: tamanho molecular, constante de ionização, solubilidade relativa e lipídica. Vários procedimentos envolvidos na distribuição de fármacos são nitidamente diferentes em neonatos e lactentes quando comparados aos adultos.<sup>21</sup>

A extensão com que o processo de distribuição dos fármacos ocorre e a sua variabilidade, depende de alguns fatores ligados ao organismo. Sendo assim, é necessário diferenciar tais fatores na vida pediátrica e adulta, pois ocorrem mudanças expressivas durante o desenvolvimento.<sup>29</sup> A seguir, são apresentados os principais fatores relacionados ao organismo pediátrico na distribuição de fármacos.

### **Quantidade de água corporal**

A composição corporal de um indivíduo também se modifica no decorrer da vida. A água é um dos componentes mais abundantes no organismo, corresponde à cerca de 80% do peso no recém-nascido. Entretanto, esse valor diminui com o desenvolvimento, um adulto apresenta em torno de 55% de água em seu organismo. Essa variação na quantidade de água corporal indica a necessidade de ajuste e preferência de fármacos hidrossolúveis (exemplo: gentamicina) para crianças, já que esses fármacos terão um maior volume de distribuição na população pediátrica.<sup>30</sup>

### **Permeabilidade das membranas**

As barreiras biológicas que limitam a passagem dos fármacos, geralmente são representadas por membranas epiteliais. A passagem dos fármacos lipossolúveis se torna mais fácil quanto maior for a imaturidade da barreira, isto deve ser levado em consideração na posologia a ser administrada, pois quanto menor a idade, maior a imaturidade da barreira.<sup>31</sup>

### **Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas**

Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados na forma livre e ligados a proteínas plasmáticas. Somente fármacos não ligados estão disponíveis para passar pelo



tecido por difusão passiva. Portanto, a quantidade de fármaco livre na circulação é o que tipicamente determina a concentração no sítio ativo, levando à resposta farmacológica ou efeitos tóxicos.<sup>20</sup>

No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação a massa corpórea é de aproximadamente 11%, aos 4 meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15%. O teor reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente a albumina, promove um aumento da fração livre de fármacos, ou seja, ocorre um aumento na fração de fármacos que possui atividade.<sup>24,25</sup>

Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal que possui baixa afinidade de ligação com ácidos fracos e o aumento da bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos, são capazes de deslocar a molécula do fármaco do sítio de ligação na albumina, desta forma elevando as frações livres do fármaco, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação.<sup>32</sup>

### **Biotransformação**

A biotransformação ou metabolização se refere ao conjunto de reações enzimáticas que uma substância, incluindo um fármaco, sofre no organismo, a fim de torná-la mais solúvel em água para ser facilmente excretada.<sup>33</sup>

As reações de biotransformação podem ser divididas em dois grupos principais, as reações de fase I e as reações de fase II. O fígado é o principal órgão de metabolização no organismo, mas não o único, podendo esta ocorrer em maior ou menor extensão em todos os tecidos.<sup>31,34</sup>

Os fármacos podem sofrer metabolização ou serem liberados inalterados. Antes de alcançar a circulação sistêmica, a maioria dos fármacos, principalmente os administrados por via oral, que vão para o fígado através da veia porta, são parcialmente removidos ou metabolizados, por um processo denominado metabolismo de primeira passagem. Este, por sua vez, pode reduzir a biodisponibilidade, mas, os fármacos administrados por via oral, na maioria das vezes, apresentam doses mais elevadas do que os administrados por outras vias.<sup>35</sup>

Desde o nascimento, uma boa parte dos sistemas enzimáticos se encontra presente, porém com uma atividade reduzida. Assim, o grau de metabolização de um determinado fármaco depende da idade do paciente. Alguns fármacos podem causar interferência na biotransformação, seja por meio da indução, a exemplo da carbamazepina, ou da inibição enzimática, como o cetoconazol. A indução enzimática pode aumentar a toxicidade do fármaco e a sua capacidade carcinogênica.<sup>29,31</sup>



O citocromo P450 corresponde a uma grande família de proteínas que catalisam o metabolismo de várias substâncias lipofílicas. Durante o crescimento e desenvolvimento, essas proteínas apresentam diferentes graus de atividade. São observadas quantidades reduzidas de citocromo P450 nas células hepáticas dos recém-nascidos. Conseqüentemente, é necessária uma monitorização terapêutica e ajustes posológicos com o intuito de não atingir níveis tóxicos, atendendo o grau de maturação e atividade enzimática de cada caso.<sup>14</sup>

Nas crianças, os sistemas enzimáticos hepáticos não estão bem desenvolvidos, o que compromete a metabolização de alguns fármacos. Por este motivo, pacientes pediátricos podem demonstrar uma taxa de biotransformação pequena, o que torna a eliminação do fármaco mais lenta. Conseqüentemente, esses fármacos apresentam um maior potencial toxicológico para crianças, quando comparados aos que são metabolizados através da via renal.<sup>19</sup>

A vancomicina é um exemplo de fármaco que necessita de monitorização terapêutica, pois sua farmacocinética é dependente da idade. Dessa forma, quando comparadas aos adultos, as crianças apresentam uma elevada depuração corporal desse fármaco, sendo necessário o ajuste da dose, a partir da monitorização.<sup>36</sup>

Dessa forma, o estágio de desenvolvimento do indivíduo, compõe uma das principais variáveis que pode interferir na metabolização dos fármacos e, portanto, nos seus efeitos no organismo. Sendo assim, as crianças não devem ser tratadas como “pequenos adultos”, já que reagem de forma distinta à resposta farmacológica esperada nos adultos.<sup>37</sup>

### **Excreção**

Os fármacos podem ser eliminados do corpo de forma inalterada ou como metabólitos ativos ou inativos, o que acontece na maioria dos casos. Os rins são os principais órgãos envolvidos no processo de eliminação, através das etapas de filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção. Estas etapas são dependentes do sangue renal e do fluxo plasmático renal, ambos aumentam com a idade como consequência do aumento do débito cardíaco e da redução da resistência vascular periférica.<sup>21,38</sup>

No recém-nascido, os rins estão funcional e anatomicamente imaturos, e isto reflete na capacidade de filtração glomerular e função tubular. O processo de maturação da função renal é dinâmico e se inicia com a organogénia fetal, desenvolvendo-se completamente entre os 6 e 12 anos de idade. No nascimento, a maturação da filtração glomerular é acelerada, devido ao aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular renal, redistribuindo o fluxo sanguíneo intrarrenal. Além disso, ocorrem mudanças na função



intrínseca da membrana basal glomerular (DOMINGOS et al., 2010).<sup>25</sup> Ainda neste período, observa-se que a função tubular está menos desenvolvida do que a função glomerular. Isto afeta principalmente os processos de reabsorção. A taxa de reabsorção tubular influencia diretamente a taxa de eliminação de muitos fármacos, de modo que, alguns destes podem apresentar uma eliminação menos elevada entre os 2 e os 24 meses de vida, do que a partir dos 2 anos de idade.<sup>29</sup>

Assim, é importante levar em consideração a idade do paciente e a maturidade do sistema renal quando forem utilizados fármacos que são eliminados principalmente por esse sistema, no intuito de diminuir os riscos de uma intoxicação devida a uma taxa de eliminação reduzida.<sup>14</sup>

### **Intoxicação pediátrica**

A intoxicação é definida como um conjunto de sinais e sintomas provocados por um desequilíbrio orgânico ou estado patológico resultante da exposição a substâncias químicas, que podem ser encontradas nos alimentos, medicamentos, no meio ambiente, entre outros. A intoxicação é dependente da dose, das propriedades físico-químicas da substância, concentração, via de administração, tempo e frequência da exposição e a susceptibilidade do organismo.<sup>39</sup>

Os medicamentos possibilitam solucionar vários problemas de saúde, melhorando a expectativa de vida dos pacientes, mas também podem contribuir para o surgimento de agravos. Segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), no ano de 2016, o principal agente causador de intoxicações foram os medicamentos, sendo as crianças na faixa etária de 1 a 4 anos as principais vítimas.<sup>11</sup>

O alto número de intoxicações na população infantil pode ser justificado por três fatores: 1) inerentes à própria infância, como as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, a curiosidade durante a fase de crescimento, a falta de noção de perigo e paladar pouco desenvolvido; 2) a ausência de informações dos responsáveis a cerca dos medicamentos, em relação ao uso e riscos oferecidos, sobre a automedicação e armazenamento adequado; e 3) a falta de uma política de desenvolvimento de medicamentos específicos para este grupo. É importante ressaltar que os dados numéricos obtidos pelo SINITOX podem ser ainda maiores, uma vez que as notificações são voluntárias. Isto evidencia a necessidade de uma política de saúde, com intuito de diminuir o número de intoxicações, através do uso racional dos medicamentos.<sup>11,25</sup>

### **Vias de administração de fármacos em pediatria**



Existem diversas vias para a administração de um medicamento (oral, sublingual, intradérmica, subcutânea, intramuscular e intravenosa). A definição da prescrição da via depende das propriedades e dos efeitos desejados em relação ao medicamento e das condições físicas e mentais do paciente. A velocidade de absorção de cada via é diferente e esse fator deve ser avaliado na administração de um medicamento.<sup>40</sup> Em seguida, serão descritas quatro vias de considerável utilização em pediatria.

#### **Via oral**

A via oral é a mais utilizada em crianças, devido a facilidade, comodidade e ser indolor para o paciente. Por esta via de administração, o fármaco é absorvido no trato gastrointestinal, quase sempre por difusão passiva. Os fatores que interferem na absorção do fármaco por meio desta via devem ser levados em consideração, de acordo com o grau de desenvolvimento da criança.<sup>25</sup> Esta via apresenta algumas desvantagens, como a variação na absorção do fármaco devido às alterações no pH do TGI, na permeabilidade da membrana intestinal e interações com alimentos e outros fármacos. Substâncias irritantes não devem ser administradas por essa via, devido ao seu efeito emético. Os fármacos de uso oral, normalmente não podem ser utilizados nas emergências devido a sua absorção imprevisível e relativamente lenta.<sup>41</sup>

#### **Via retal**

Na classe pediátrica, esta via deve ser considerada uma alternativa quando a via oral estiver inacessível, como no caso de vômitos e dificuldade de deglutição. É uma via fácil, não invasiva, geralmente indolor e sem riscos consideráveis. Além disso, por via real o medicamento não sofre a ação de enzimas digestivas, como acontece com a via oral no estômago ou no intestino delgado. Apesar da sua pequena área de superfície, a mucosa retal é muito vascularizada, o que permite uma rápida ação dos fármacos administrados, fator importante em algumas situações clínicas, como por exemplo, uma convulsão. Porém, devido ao grande número de contrações retais de considerável amplitude na classe pediátrica, alguns fármacos, principalmente em formas farmacêuticas sólidas, podem apresentar uma redução na sua eficácia.<sup>42</sup>

#### **Via tópica**

A pele da criança é frequentemente caracterizada como sensível, fina, frágil, imatura e pouco protegida. Estes termos evocam os riscos inerentes à aplicação tópica de medicamentos e cosméticos e a sua capacidade de defesa frente às agressões externas. A



aplicação cutânea dos fármacos pode causar efeitos sistêmicos, principalmente sob curativos oclusivos ou por tempo prolongado. Logo, é necessário levar em consideração aspectos particulares da pele da criança de modo a prevenir e evitar riscos ligados ao tratamento tópico. A absorção cutânea dos fármacos é influenciada tanto pelas características físicas e químicas do produto, quanto pelas propriedades da barreira cutânea. Quanto maior a relação entre superfície corporal e peso, maior o risco de toxicidade percutânea.<sup>43</sup>

### Via intramuscular

Por meio dessa via, o processo de absorção é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo e à área de superfície do músculo. Na classe pediátrica, observa-se uma redução do fluxo sanguíneo e da massa muscular e a ineficácia das contrações musculares, quando comparada à população adulta. A massa muscular reduzida limita o volume de fármaco a ser administrado. As contrações musculares, responsáveis pela dispersão do fármaco, quando ineficazes podem reduzir a velocidade e a quantidade de fármaco absorvido. Estes fatores fisiológicos são importantes e devem ser considerados para esta via de administração.<sup>14</sup>

### Ajustes da dose

Não existe um consenso relativo à determinação da posologia na população pediátrica. Em regra, quando não existem dados provenientes de ensaios clínicos, a dose a ser administrada é calculada com base em equações que levam em consideração o peso, idade e superfície corporal, devendo ser individualizadas. No entanto, algumas bulas de medicamentos informam a dose a ser administrada com base no peso ou faixa etária. Os ajustes na dose são necessários até a criança atingir 25 a 30 kg. A dose máxima calculada não deve ultrapassar a do adulto. Em alguns casos, principalmente quando o medicamento é novo no mercado, a dose é calculada com base na dose utilizada pelo adulto, utilizando fórmulas apresentadas na tabela 1. Porém, se ainda não existem relatos de doses utilizadas para crianças, o uso deste medicamento deve ter um monitoramento criterioso.<sup>24,44</sup>

Tabela 1. fórmulas para cálculo de dose com base no peso do paciente.

Nome da fórmula	Idade ou peso do paciente	Fórmula
Regra de Clark	< 30 kg	$DP = \frac{\text{Peso (kg)} \times DA}{70 \text{ kg}}$



Regra de Law	< 1 ano	$DP = \frac{\text{Idade (meses)} \times DA}{150}$
Fórmula de Young	De 1 a 12 anos	$DP = \frac{\text{Idade (anos)} \times DA}{\text{Idade (anos)} + 12}$

Fonte: Liberato et al., 2008.<sup>24</sup>

DP = Dose pediátrica; DA = Dose do adulto.

De acordo com Liberato e colaboradores (2008)<sup>24</sup>, a utilização da superfície corporal para este cálculo se baseia no fato de que, nas crianças, a superfície é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão entre a superfície corporal e o peso varia inversamente com a altura. Portanto, é preferível utilizar a superfície corporal quando o peso da criança for acima de 10kg. Quando inferior, o próprio peso é utilizado. Alguns fármacos indicados para crianças apresentam restrição por idade e são descritos na tabela 2.

Tabela 2. Fármacos com restrição por idade.

Medicamentos	Restrição
Atropina	Só em > 3 meses
Azitromicina	Só em > 6 meses
Benzoato de benzila	Só em > 2 anos
Cefazolina	Só em > 1 mês
Clorfeniramina	Só em > 1 ano
Clindamicina	Só em > 1 mês
Doxiciclina	Só em > 8 anos
Fluoxetina	Só em > 8 anos
Ibuprofeno	Só em > 3 meses
Mefloquina	Só em > 3 meses
Penicilina procaína	Só em > 1 mês
Prometazina	Só em > 2 anos
Sulfadiazina de prata	Só em > 2 meses
Trimetoprima	Só em > 6 meses

Fonte: Liberato et al., 2008.<sup>24</sup>



### **Importância do farmacêutico clínico na farmacoterapia pediátrica**

No início do século XX, o farmacêutico passou a ser considerado pela sociedade, como profissional de referência quando o assunto era medicamento, atuando e exercendo influência sobre todas as fases do ciclo da assistência farmacêutica. O papel do farmacêutico clínico evoluiu significativamente nas últimas décadas devido às mudanças globais produzidas na área da saúde.<sup>45</sup>

A Associação Americana dos Farmacêuticos Hospitalares define Farmácia Clínica como: “Ciência da Saúde, cuja responsabilidade é assegurar, mediante a aplicação de conhecimentos e funções relacionados com o cuidado aos pacientes, que o uso de medicamentos seja seguro e apropriado e que necessita de uma educação especializada e/ou um treinamento estruturado”. Portanto, o farmacêutico clínico deve apresentar uma informação concisa, de forma pessoal e não generalizada, orientando o paciente acerca da utilização correta dos medicamentos. Segundo a OMS a “Atenção Farmacêutica é a provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente”. Dentro da atenção farmacêutica temos o acompanhamento farmacoterapêutico, que avalia os resultados na farmacoterapia do paciente, exigindo do profissional a preocupação com as variáveis qualitativas do processo, principalmente aquelas referentes à qualidade de vida e satisfação do usuário.<sup>46</sup>

A farmacovigilância que está inserida dentro da atenção farmacêutica e é definida pela OMS, como a ciência e atividades relativas a identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos. Os objetivos da farmacovigilância são: identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos; quantificar o risco desses efeitos associados ao uso de determinados fármacos; informar e educar os profissionais sanitários; informar e subsidiar as autoridades sanitárias na regulamentação dos medicamentos.<sup>47</sup>

Através da farmacovigilância, o profissional farmacêutico garante a segurança do paciente durante o seu tratamento, aspecto importante relativo à classe pediátrica, uma vez que devido à escassez de estudos, a eficácia e segurança dos fármacos são, em sua maioria, desconhecidas no organismo infantil. Portanto, cabe ao farmacêutico identificar as possíveis reações adversas que acometam o paciente e notificá-las.

Ao farmacêutico clínico na pediatria compete: assessorar a equipe médica e de enfermagem em aspectos relacionados à diluição, incompatibilidades e interações medicamentosas; orientar os horários de administração de medicamentos críticos; fazer a



análise de prescrições de medicamentos, realizando possíveis intervenções sobre erros e problemas identificados; participar das atividades de farmacovigilância; participar em conjunto com equipes médicas das discussões sobre a farmacoterapia e seus efeitos para os pacientes.<sup>48</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de fármacos em pediatria deve considerar o grau de desenvolvimento fisiológico, idade, superfície corporal, peso e altura da criança, uma vez que, durante o crescimento ocorrem alterações que influenciam os processos cinéticos e dinâmicos do fármaco no organismo infantil. Os principais fatores que interferem são: secreção gástrica, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, permeabilidade da membrana intestinal, função pancreática e biliar, microbiota normal, vias de administração, água total do organismo, ligação com proteínas.

A via de administração mais utilizada na classe pediátrica é a oral, devido sua comodidade e facilidade de administração. Quando os fármacos não apresentam a forma farmacêutica adequada para criança, o farmacêutico pode recorrer à manipulação ou ainda aos ajustes de dose. Para os ajustes de dose, utilizam-se cálculos com base na idade, peso e superfície corporal da criança.

O farmacêutico clínico deve ser de fato responsável pela farmacoterapia do paciente, assumindo a responsabilidade pelo cuidado do mesmo, promovendo ações que estabeleçam uma relação de confiança e respeito, garantindo o sucesso na farmacoterapia do paciente, reafirmando o seu papel na equipe de saúde e revelando o seu valor social.

Por fim, é de suma importância o desenvolvimento de mais trabalhos com ênfase no tema aqui abordado, que descrevam sobre a farmacologia pediátrica, e os aspectos relevantes da farmacoterapia infantil e atuação do farmacêutico clínico neste âmbito.

## REFERÊNCIAS

- Gonçalves ACS, Caixeta CM, Reis AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009 mai/ago;30(2):49-54
- Santos DB, Batista LAA, Lima LDA, Coelho HLL. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2011 jan/abr;2(1):26-30.
- Tonello P, Andriguetti LH, Perassolo MS, Ziulkoski AL. Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do sul do Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013 jan/mar;34(1):101-8.



- Carvalho DC, Trevisol FS, Menegali BT, Trevisol DJ. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. *Rev Paul Pediatr*. 2008 set;26(3):238-44.
- Paim RSP; Muller AC. Uso de medicamentos em crianças sem prescrição médica: Uma revisão de literatura. *Rev Varia Scientia Ciênc Saúde*. 2015 jul/dez;1(2):149-55.
- Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci*. 2009 mar;45(1):57-66.
- Souza MCP, Goulart MA, Rosado V, Reis AMM. Utilização de medicamentos parenterais em frascos-ampola em uma unidade pediátrica de um hospital universitário. *Rev Esc Enferm USP*. 2008 dez;42(4):715-22.
- Maia R, Luís C, Moura M, Ribeiro R, Almeida H, Brito MJ. Uso (ou abuso) de fármacos na idade pediátrica. *Acta Pediátr Port*. 2011 dez;42(4):144-8.
- Dal Pizzol TS, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Arrais PD, Ramos LR, Oliveira MA, Luiza VL, Mengue SS. Uso de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica entre crianças no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2016 nov;50(2):1-12.
- Telles Filho PCP, Pereira Júnior AC. Automedicação em crianças de zero a cinco anos: fármacos administrados, conhecimentos, motivos e justificativas. *Esc. Anna Nery*. 2013 jun;17(2):291-7.
- Nunes CRM, Alencar GO, Bezerra CA, Barreto MFR, Saraiva EMS. Panoramas das intoxicações por medicamentos no Brasil. *Rev e-ciência*. 2017 dez;5(2): 98-103.
- Castilho BN, Oliveira J. Análise de prescrições de amoxicilina, azitromicina e cefalexina em pediatria nos municípios de Guaratinguetá-SP e Taubaté-SP. [Monografia]. Pindamonhangaba: Faculdade de Pindamonhangaba; 2015.
- Gonçalves ACS, Caixeta CM, Reis AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009 mai/ago;30(2):49-54
- Menezes CMSL. O papel do farmacêutico clínico na terapêutica farmacológica em pediatria. [Monografia]. Lisboa: Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologia; 2014.
- Shütz GR, Sant'ana ASS, Santos SG. Política de periódicos nacionais em educação física para estudos de revisão sistemática. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2011 mar;13(4):313-9.
- Thomas JR, Nelson JK, Silverman SJ. Métodos de Pesquisa em atividade física. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010 mar;8(1):102-6.
- Soares RX, De Sousa MNA, Araújo Filho JLS, Mariano NNS, Do Egypto IAS. Dor em neonatos: avaliações e intervenções farmacológicas e não farmacológicas. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2019 jan/abr;18(1):128-34.
- Magalhães TC, Ferrari CKB, David FL. Aspectos críticos da prescrição de medicamentos em pediatria. *Evidência*. 2013 jan/jun;13(1):5-18.
- Cavalheiro AH, Comarella L. Farmacocinética: modelos e conceitos - uma revisão da literatura. *Rev Saúde Desenvolv*. 2016 jul/dez;10(5):73-84.
- Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos J. Factors mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*. 2011 feb;3(1):53-72.
- Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics. *Pediatr Rev*. 2013 jun;34(6):258-69.
- Funk RS1, Brown JT, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition. *Pediatr Clin North Am*. 2012 oct;59(5):1001-16.



- Liberato E, Souza PM, Silveira CAN, Lopes LC. Fármacos em crianças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2008.
- Domingos JL, Medeiros-Souza P, Silveira CAN, Lopes LC. Medicamentos em crianças. In: Lopes LC, editor. Formulário terapêutico nacional 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 30-40.
- Landman C, Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. Rev Med Interne. 2016 jun;37(6):418-23.
- Lepage P. The human gut microbiota: interactions with the host and dysfunctions. Rev Mal Respir. 2017 dec;34(10):1085-90.
- Makino H. Bifidobacterial strains in the intestines of newborns originate from their mothers. Biosci Microbiota Food Health. 2018 aug;37(4):79-85.
- DeLucia R. Farmacologia integrada. 5ª ed. São Paulo: Clube dos Autores; 2014.
- Santos L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso *off label* em prescrições pediátricas de um hospital universitário. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
- Barreiro EJ, Fraga CAM. Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
- Lima-Dellamora EC. Por que monitorar o uso de medicamentos em crianças? Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2014 abr/jun;5(2):4-5.
- Escobar L, Gai MN, Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. Rev Med Chile. 2012 jun;140(6):780-8.
- Van Den Berg H, Van Den Anker JN, Beijnen JH. Cytostatic drugs in infants: a review on pharmacokinetic data in infants. Cancer Treat Rev. 2012 feb;38(1):23-6.
- Afonso AMM. Farmácia clínica em pediatria. [Dissertação]. Faro: Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2013.
- Lanes VAA, Bender AL, Delwing MB. Ajuste de dose no uso de vancomicina na UTI pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2016 jul/set;7(3):25-9.
- Soares FS. Monitoramento de fármacos psicotrópicos em crianças e idosos. [Monografia]. Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2011.
- González QFC. Farmacología del paciente pediátrico. Rev Méd Clín Condes. 2016 sep;27(5):652-9.
- Tavares EO, Buriola AA, Santos JAT, Ballani TSL, Oliveira MLF. Fatores associados à intoxicação infantil. Esc. Anna Nery. 2013 mar;17(1):31-7.
- Da Silva MFB, Santana JS. Erros na administração de medicamentos pelos profissionais de enfermagem. Arq Catarin Med. 2018 out/dez;47(4):146-54.
- Barros E, Barros HMT. Medicamentos na prática clínica. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- Carvalho ARL. Medicamentos manipulados para uso pediátrico: conjuntura atual e perspectivas futuras. [Monografia]. Coimbra: Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra; 2015.
- Fernandes JD, Machado MCR, De Oliveira ZNP. Prevenção e cuidados com a pele da criança e do recém-nascido. An Bras Dermatol. 2011 jan/fev;86(1):102-10.
- Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos manipulados em pediatria: estado actual e perspectivas futuras. Arq Med. 2008 mar/jun;22(2-3):75-84.
- Amaral MFZJ, Amaral RG, Provin MP. Intervenção farmacêutica no processo de cuidado farmacêutico: uma revisão. Rev eletrônica Farm. 2008 ago;5(1):60-6.
- Pereira LRL, Freitas O. A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. Rev Bras Ciênc Farm. 2008 out/dez;44(4):601-12.
- Neto PTPF, Simão RFM, La Cava AM. Atividades de farmacovigilância em um hospital pediátrico: uma proposta de melhoria. Rev Acred. 2014 dez;4(8):17-26.
- Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.