

## Medicamentos inovadores para a pediatria: uma revisão da literatura

### Innovative medicines for pediatrics: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv7n7-222

Recebimento dos originais: 09/06/2021

Aceitação para publicação: 09/07/2021

#### **Jéssica de Oliveira Mussel**

Graduação em Farmácia

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Cidade  
Universitária- Rio de Janeiro, Brasil. 21941-902.

E-mail: jessmussel@gmail.com

#### **Adriana Silveira Pereira de Melo**

Mestre em Engenharia de Produção

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia  
Universitária Cidade Universitária- Rio de Janeiro, Brasil. 21941-902.

E-mail: adriana@pharma.ufrj.br

#### **Marcia Maria Barros dos Passos**

Doutora em Saúde Coletiva

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia  
Universitária Cidade Universitária- Rio de Janeiro, Brasil. 21941-902.

E-mail: mmbpassos@gmail.com

#### **Mariana Sato de Souza Bustamante Monteiro**

Doutora em Ciências e Tecnologia de Polímeros

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia  
Universitária Cidade Universitária- Rio de Janeiro, Brasil. 21941-902.

E-mail: marianasato@pharma.ufrj.br

### **RESUMO**

Os pacientes pediátricos compõem um grupo heterogêneo e apresenta diversos desafios para os profissionais de saúde. Dentre eles está a escassez de medicamentos próprios para a pediatria, devido a diversos fatores que dificultam a Pesquisa e Desenvolvimento de novos medicamentos para este público, que como consequência, gera uma baixa adesão a algumas terapias medicamentosas. O objetivo deste trabalho foi identificar nas literaturas recentes novas formas farmacêuticas que atendam às necessidades do público pediátrico. Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Science Direct, SciELO e Lilacs, no período de 2010 a 2021, utilizando as palavras chave “pediatric dosage forms”, “pediatric adherence”, “pediatric compliance”. Foram encontradas alternativas às formas farmacêuticas clássicas, como por exemplo: sistemas que simulam alimentos, como gelatinas, chocolates, pirulitos e gomas de mascar e formas impressas em três dimensões. As formas farmacêuticas que simulam alimentos

apresentam como vantagem: semelhança visual e organoléptica com doces já conhecidos pelas crianças. Por sua vez, os sistemas impressos em três dimensões já contam com um representante incluído na Farmacopeia Americana e se destacam como uma inovação promissora, devido à possibilidade de serem produzidos utilizando qualquer geometria.

**Palavras-Chaves:** Pediatria, Inovações Farmacotécnicas, Tecnologia Farmacêutica.

## ABSTRACT

Pediatric patients comprise a heterogeneous group and present challenges for healthcare professionals. Among them is the shortage of medicines suitable for pediatrics, due to several factors that hinder the Research and Development of new medicines for this group, which, as a consequence, generates a low adherence to some drug therapies. The study aimed to identify in recent literature these new pharmaceutical forms that meet the needs of the pediatric public. A literature review was carried out in the PubMed, Science Direct, SciELO, and Lilacs databases, from 2010 to 2021, using as key words “pediatric dosage forms”, “pediatric compliance”, “pediatric compliance”. Alternatives to classic pharmaceutical forms were found, such as systems that simulate food, such as gelatins, chocolates, lollipops, and chewing gum, and future forms in three dimensions. Pharmaceutical forms that simulate food have the advantage: visual and organoleptic similarity to sweets already known by children. In turn, three-dimensional printed systems already have a representative included in the American Pharmacopoeia and stand out as a promising innovation, due to the possibility of being guaranteed using any geometry.

**Keywords:** Pediatrics, Pharmacotechnical Innovations, Pharmaceutical Technology.

## 1 INTRODUÇÃO

O grupo de pacientes pediátricos é caracterizado pela sua heterogeneidade, pois é constituído por indivíduos de 0 a 18 anos, os quais são divididos em 5 grupos distintos: prematuro, recém-nascido, lactente, criança e adolescente. Esses grupos possuem diferenças em relação aos aspectos anatômicos, fisiológicos e bioquímicos, como por exemplo: quantidade de água presente no corpo, porcentagem de gordura, superfície corporal, capacidade de deglutição, dentre outros (MONTERO-PADILLA et al, 2016; ALI et al, 2014; BAR-SHALOM, ROSE, 2014; KAYE, 2011).

Essas variações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, devido à heterogeneidade do grupo de pacientes pediátricos, influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de um medicamento. Por isso, esses parâmetros variam e deve-se considerar e compreender essas variações. Além disso, a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos exclusivos para a pediatria encontram fatores limitantes, como questões éticas que protegem as crianças e impossibilitam que elas sejam objeto de estudo. Esses fatores impedem e diminuem o interesse das indústrias em realizar estudos científico-clínicos com tais

pacientes (IVANOVSKA et al, 2014; GUDZENKO et al, 2014; GAUTHIER, CARDOT, 2011).

Assim, os medicamentos exclusivos para a pediatria disponíveis no mercado são escassos, devido às diversas barreiras enfrentadas pela indústria e pelos pesquisadores, o que gera uma alta taxa de prescrição de medicamentos de uso off-label para crianças e, também, a alteração da forma farmacêutica por parte de cuidadores e/ou profissionais de saúde, como por exemplo: a quebra de um comprimido para a redução da dose do fármaco (IVANOVSKA et al, 2017). Estas práticas expõem o paciente a riscos muitas vezes desconhecidos, visto que o desenvolvimento destes medicamentos é baseado em organismos adultos e sua segurança depende da preservação da forma farmacêutica ao ser administrado.

A forma farmacêutica de um medicamento corresponde as diferentes formas físicas nas quais os medicamentos podem ser apresentados, e são umas das características determinantes para o sucesso de um tratamento terapêutico. Pois, além de garantir a segurança e eficácia de um medicamento, é fundamental que ela seja capaz de facilitar sua administração, a fim de proporcionar o mínimo de conforto para o paciente e, conseqüentemente, aumentar a adesão ao tratamento (AULTON & TAYLOR, 2013).

No caso de pacientes pediátricos, a forma farmacêutica desempenha um papel ainda mais importante, sendo uma aliada para transformar o medicamento em algo mais atrativo e confortável. Além disso, dependendo de sua idade, as crianças apresentam dificuldades para deglutir medicamentos na forma sólida, como cápsulas e comprimidos, ou alguns medicamentos na forma líquida podem ser rejeitados devido ao sabor, muitas vezes desagradável e remanescente, e medicamentos injetáveis enfrentam muita resistência por causa da dor e incômodo causados pelas agulhas (BOATENG et al, 2017). Estes fatores dificultam a adesão e reforçam a importância de se obter formas farmacêuticas adequadas para a pediatria.

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre existência de diferentes formas farmacêuticas e seu uso na pediatria, com foco na sua segurança, eficácia, conforto e adesão.

## **2 METODOLOGIA**

Revisão integrativa da literatura, cuja análise dos estudos selecionados foi norteada pela pergunta de pesquisa: quais as tecnológicas farmacêuticas inovadoras recentes para utilização em pediatria?

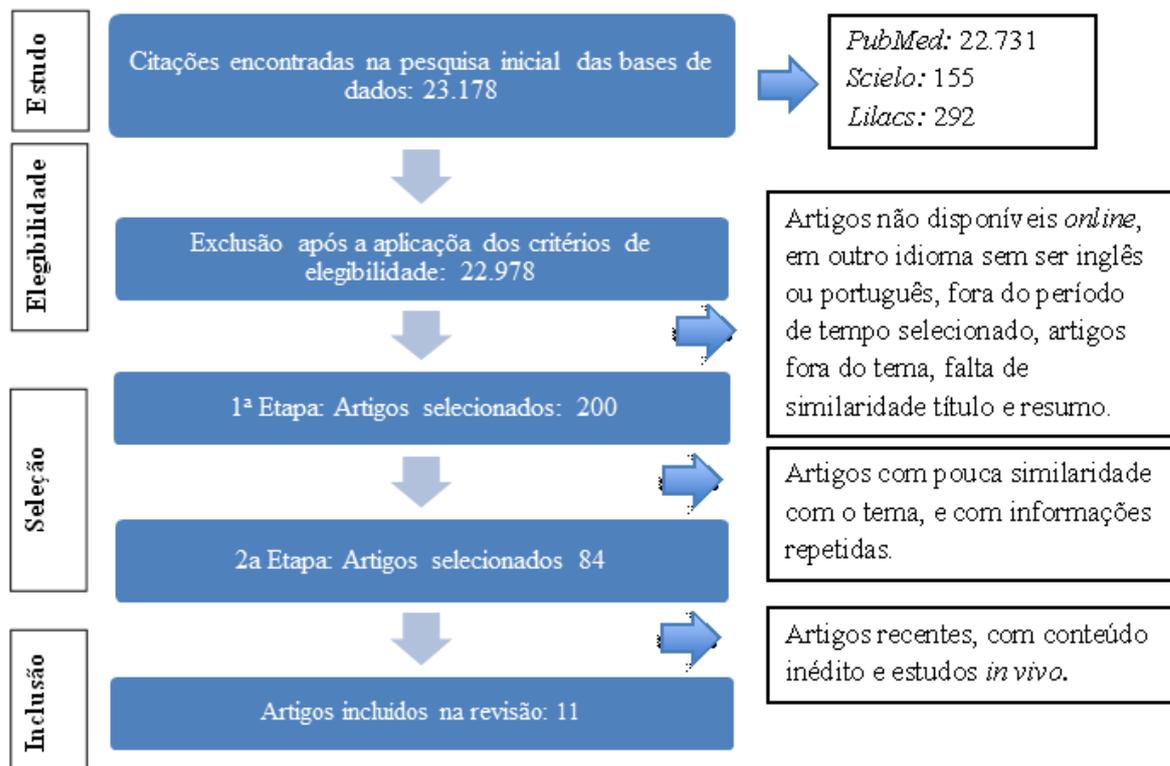
A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) e National Library of Medicine (PubMed), utilizando os descritores “pediatric dosage forms”, “pediatric adherence”, “pediatric compliance” e suas correspondentes terminologias em Português.

Os critérios de inclusão delimitados para pré-seleção dos estudos foram: artigos sobre a temática sobre as formas farmacêuticas utilizadas na pediatria e suas inovações; publicados em periódicos nacionais e internacionais publicados no período de 2010 a 2021; nos idiomas Inglês e Português e que abordassem as vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas clássicas, bem como formas farmacêuticas alternativas e suas aplicabilidades; e similaridade entre títulos e resumos com as palavras-chave pesquisadas. Os critérios de exclusão foram: artigos não disponíveis online, pouca similaridade com o tema e trabalhos não disponíveis integralmente. Inicialmente, as duplicatas foram desconsideradas e, em seguida, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão apenas no título dos trabalhos.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A pesquisa inicial nas bases de dados (cujas estratégias estão apresentadas na Figura 1) resultou em uma amostra de 23.178 artigos, sendo 22.731 disponibilizadas no PubMed, 155 no Scielo e 292 no Lilacs. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade apresentados na metodologia, foram selecionados cerca de 200 artigos para a leitura do resumo. Na segunda etapa, foram descartados trabalhos que tinham pouca similaridade com o tema e/ou que apresentassem informações repetidas. Em seguida, foram selecionados 84 artigos para a leitura completa. Sendo priorizados os artigos mais recentes, com conteúdos inéditos e que apresentassem estudos in vivo. Assim, foram selecionados 11 artigos para a realização deste trabalho (Figura 1). Dos estudos selecionados para a amostra final, foram coletados os seguintes dados: periódico e ano de publicação, população-alvo pediátrica e tema do estudo, destacando resumo e resultados. Os dados foram submetidos à análise descritiva e a síntese dos resultados foi apresentada em Tabelas 1 e 2.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa de artigos para a revisão sistemática.



O estudo incluiu 11 artigos contemplando os anos de 2016 a 2019, realizados em diversos países do mundo (Alemanha, Turquia, Japão, República da Coreia, Malásia, Índia, Palestina, Austrália, Grécia e Reino Unido). Foi possível observar maior quantitativo de publicações no ano de 2020, com quatro artigos. A totalidade dos estudos foi publicada em periódicos internacionais no idioma inglês.

A Tabela 1 apresenta os artigos incluídos no presente estudo. Após a síntese dos resultados, as inovações farmacêuticas em pediatria são descritas respeitando como emergiram das leituras dos trabalhos arrolados na revisão. Estes são apresentados de forma ordenada em duas categorias: Formas Farmacêuticas Tradicionais em Pediatria, e Formas Farmacêuticas Inovadoras em Pediatria.

Tabela 1: Artigos utilizados para a produção deste trabalho.

Autor (Ano) País.	Objetivo do Estudo	Resultados
Klingmann et al (2013) Alemanha	Avaliação da aceitabilidade de pequenos comprimidos, revestidos ou não, como alternativa aos xaropes para crianças pré-escolares.	Aceitação de pequenos comprimidos revestidos: 84,3% - 100%. Aceitação de pequenos comprimidos não-revestidos: 78,4% - 100%. Aceitação do xarope: 64,7% - 90,2%
Boztepe et al (2016) Turquia	Avaliação da experiência dos pais ao administrar medicamentos para seus filhos.	19,4% recusaram comprimidos 24,5% recusaram líquidos orais

Kakino et al (2017) Japão	Desenvolvimento de uma formulação contendo paracetamol, na forma de gelatina após a adição de água.	Formulação de consistência satisfatória e compatível com o fármaco.
Kim et al (2020) Rep. Coréia	Desenvolvimento de duas gelatinas contendo medicamentos para o tratamento da gripe; avaliação da biodisponibilidade, comparando com comprimidos.	Formulações não são bioequivalentes, porém as gelatinas obtiveram resultados satisfatórios.
Almurisi et al (2020) Malásia	Desenvolvimento de uma formulação a base de gelatina contendo paracetamol, e avaliação da capacidade de mascarar o sabor do fármaco.	Cerca de 25 minutos para liberar 50% de paracetamol, sabor agradável e ausência de retrogosto.
Rathod et al (2018) Índia	Desenvolvimento e avaliação in vitro de diversas formulações de pirulitos contendo ambroxol.	Obtenção de mais de 90% de liberação do ambroxol em 30 minutos. Parâmetros físico-químicos adequados.
Hejaz et al (2020) Palestina	Desenvolvimento e avaliação in vitro de diversas formulações de pirulitos contendo paracetamol.	Obtenção de mais de 80% de liberação em 30 minutos. Parâmetros físico-químicos dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Americana.
Cheung et al (2018) Austrália	Desenvolvimento de barra de chocolate contendo midazolam, a fim de mascarar o sabor do fármaco, para sedação pré-cirúrgica infantil.	Início de ação equivalente ao da solução de referência e sucesso em mascarar o sabor do fármaco.
Synaridou et al (2019) Grécia	Desenvolvimento de um bombom de chocolate com recheio de mel contendo ibuprofeno, a fim de mascarar o sabor do fármaco.	Dissolução de 100 em 60 minutos. 97% - 102% de teor após 18 meses de conservação.
Karavasili et al (2020) Grécia	Utilização de impressora 3D para produção de duas formulações à base de chocolate, uma contendo ibuprofeno e outra, paracetamol.	Paracetamol – liberação de 22% em saliva simulada e de 100% após 2 h em fluido estomacal. Ibuprofeno – liberação de 36% em saliva simulada e de 17% após 2h em fluido estomacal.
Scoutaris et al (2017) Reino Unido	Utilização de impressora 3D para a produção de comprimidos mastigáveis contendo indometacina, com a geometria de balas.	Análises físico-químicas mostraram dispersão satisfatória da indometacina. Testes in vivo confirmaram disfarce do sabor do fármaco. Liberação de 100% em 60 minutos.

### Formas farmacêuticas tradicionais na pediatria

A via oral é a via de administração de fármacos mais utilizada pelos pacientes pediátricos, pois possibilita a administração de diversas formas farmacêuticas, como soluções, suspensões, pós, cápsulas e comprimidos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013). A escolha da forma farmacêutica depende da idade e do estado de saúde da criança (ALI et al, 2014). Geralmente, as formas farmacêuticas líquidas, como soluções e suspensões, são as primeiras escolhas para pacientes pediátricos devido à possibilidade de ajuste de dose e à facilidade de administração (TROFIMIUK et al, 2019). As formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos, são menos utilizadas devido à dificuldade de deglutição do paciente, aumentando os riscos de engasgo e subsequentes asfixia (MONTERO-PADILLA et al, 2016).

Nas soluções farmacêuticas o fármaco já se encontra dissolvido, e pronto para ser absorvido, assim, o início de ação do fármaco é mais rápido (AULTON & TAYLOR, 2013). As suspensões são utilizadas como alternativa no caso de fármacos insolúveis em água, e uma das vantagens é a possibilidade de administrar uma dose maior do fármaco em uma menor quantidade de veículo. O sabor do fármaco também é menos evidenciado quando comparado a uma solução, já que ele permanece insolúvel (ALI et al, 2014; AULTON & TAYLOR, 2013).

Porém alguns pontos devem ser considerados na administração de formas farmacêuticas líquidas orais são: a água é o veículo preferencial devido à ausência de toxicidade e compatibilidade fisiológica com o organismo. Entretanto, a água favorece o crescimento de micro-organismos e necessita da adição de conservantes, que podem ser tóxicos no caso de pacientes pediátricos, principalmente para neonatos (ALI et al, 2014). As formas farmacêuticas líquidas não permitem uma liberação controlada do fármaco, o que leva à necessidade de administrar múltiplas doses ao longo do dia. A administração do medicamento pode ser feita utilizando-se utensílios inadequados, como colheres caseiras, que pode prejudicar o tratamento, devido à administração de uma dose imprecisa do fármaco. No caso das suspensões, elas devem ser agitadas antes do uso para ressuspender o fármaco e administrar-se a dose precisa do fármaco. Ademais, mascarar o sabor desagradável do fármaco em formulações líquidas pode ser um grande desafio, o qual muitas vezes é superado com a adição de flavorizantes e adoçantes, que pode limitar o uso da formulação por pacientes diabéticos ou que apresentem alergia aos excipientes utilizados (MOREIRA et al, 2020; STRICKLEY et al, 2019).

Já as formas sólidas são menos prescritas, principalmente para crianças menores, devido ao risco de engasgo e da resistência infantil. Contudo, as formas sólidas apresentam diversas vantagens, como: facilidade de mascarar o sabor do fármaco, aumento da estabilidade do fármaco; permitem uma maior precisão de dose; e são mais fáceis de transportar (ALI et al, 2014).

Klingmann e colaboradores (2013) realizaram um estudo clínico randomizado, no Hospital Universitário da Alemanha, conduzido com pacientes entre 6 meses e 6 anos de idade, internados ou não, que foram divididos em grupos de acordo com sua faixa etária. Foi observado que os medicamentos na forma sólida foram mais aceitos pelas crianças do que nas formas líquidas. Foram oferecidos aos pacientes medicamentos nas formas de xarope, pequenos comprimidos revestidos e não revestidos. Como resultado final, a

aprovação das formas farmacêuticas sólidas chegou a 100% em algumas faixas etárias, enquanto o xarope não ultrapassou 90% de aprovação.

Boztepe e colaboradores (2016) realizaram um estudo transversal, entre janeiro de 2015 e junho de 2016, em um hospital pediátrico em Ancara, Turquia, e também observaram a preferência por formas sólidas. O estudo ocorreu no ambulatório do hospital para que fossem considerados pacientes com doenças crônicas, agudas e casos pontuais. No total, 400 responsáveis por pacientes pediátricos foram entrevistados a respeito de diversas questões inerentes à administração de medicamentos em crianças. Ao final do estudo observou-se que 24,5% das crianças rejeitaram medicamentos líquidos, enquanto apenas 19,4% rejeitaram os comprimidos. No caso de doenças crônicas, a rejeição às formas sólidas foi praticamente igual à das formas líquidas.

Klingmann e colaboradores (2013) e Boztepe e colaboradores (2016) constataram que pacientes pediátricos em idade pré-escolar e escolar sentem-se mais confortáveis ao ingerir formulações sólidas do que líquidas. Tal fato pode estar ligado ao sabor do fármaco, que é mais facilmente mascarado em comprimidos e cápsulas. Entretanto, no tratamento de doenças crônicas a rejeição de formas sólidas ocorre em maior frequência, e por isso é necessário tornar as formas farmacêuticas mais atrativas para as crianças manterem adesão ao tratamento (BOZTEPE e cols, 2016)

### Formas Farmacêuticas inovadoras na pediatria

As formas farmacêuticas inovadoras citadas neste trabalho estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2: Inovações farmacotécnicas para o público pediátrico.

Formas Farmacêuticas	Trabalhos Citados
Gelatinas	Kakino et al (2017), Kim et al (2020), Almurisi et al (2020)
Chocolates	Cheung et al (2017), Synaridou et al (2019), Karavasili et al (2020)
Pirulitos	Rathod et al (2018), Hejaz et al (2020)
Gomas de Mascar	-
Impressões em Três Dimensões	Scoutaris et al (2017), Karavasili et al, (2020)

Para melhorar a aceitação de fármacos e administração de medicamentos pelo grupo de pacientes pediátricos vêm sendo desenvolvidas algumas formas farmacêuticas que se assemelham a alimentos, tais como chocolates, gelatinas e pirulitos. Essas semelhanças podem aparecer tanto no formato quanto nas características organolépticas do medicamento (MOREIRA et al, 2020).

Foi verificado por esta revisão o uso de gelatinas como forma farmacêutica para atender pacientes que possuem dificuldades de deglutição. Visto que as mesmas possuem facilidade para deglutição, também mascaram o sabor desagradável do fármaco, controlam sua liberação, possibilitam um controle da dose administrada, e não há necessidade de ingeri-la com água (ALMURISI et al, 2020; KIM et al, 2020). As gelatinas medicamentosas foram adicionadas como forma farmacêutica na 16ª edição da Farmacopeia Japonesa, em 2011, e mantidas na edição seguinte. Sua definição neste guia é “preparações gelatinosas não fluidas de forma e tamanhos característicos” (KAKINO et al, 2017).

Kakino e colaboradores (2017) desenvolveram uma formulação denominada de “gelatina seca”, e o objetivo foi reduzir a necessidade de espaço para o armazenamento e a dificuldade de transporte. A equipe também adicionou 300 mg de paracetamol para avaliar a capacidade da gelatina de veicular o fármaco e manter suas propriedades. Observou-se que o paracetamol não interferiu de forma significativa nas características da gelatina.

Formulações à base de gelatina foram desenvolvidas também por Kim e colaboradores (2020). Estes desenvolveram duas formulações, uma contendo goma xantana (Gelatina H) e outra não (Gelatina S), e incorporaram diferentes fármacos utilizados para tratar a gripe como: paracetamol 150 mg, clorfeniramina 1,875 mg, bromidrato de dextrometorfano 11,25 mg e metilefedrina 18,75 mg. A biodisponibilidade dos fármacos contidos nas gelatinas foi comparada com aquelas obtidas em formas farmacêuticas clássicas, como xaropes e comprimidos. O perfil de dissolução in vitro mostrou que em meio ácido (pH 1,2 e 4,0), o xarope liberou cerca de 90% dos fármacos nos primeiros 30 minutos, enquanto as gelatinas e comprimidos levaram por volta de 1 hora. Já no pH 6,8, todas as formulações apresentaram dissolução inferior a 50%, após 30 minutos. Entretanto, este resultado não deve alterar a taxa de absorção, já que a maioria dos fármacos é liberada no pH baixo do estômago. A farmacocinética de cada forma farmacêutica também foi avaliada, em cachorros machos da raça Beagle, e foi similar

para todas as formulações, seguindo a ordem: xarope, gelatina S, gelatina H e comprimidos.

Para avaliar a capacidade de mascarar o sabor do paracetamol, Almurisi e colaboradores (2020) utilizaram gelatina, como veículo, em uma formulação deste fármaco. O paracetamol foi encapsulado em gotas de alginato e quitosana e preparados pela técnica de eletrofiação. Neste estudo, a gelatina foi desenvolvida na forma de pó para reconstituição, e foram produzidas duas formulações: formulação A e formulação B. Para cada formulação foram utilizadas três concentrações de carragenina, o agente gelificante, com o objetivo de avaliar a viscosidade. A formulação A apresentou grumos, porém a formulação B apresentou boa diluição e sistemas com diferentes viscosidades que variaram dependendo da concentração de carragenina (1 %, 1,5% e 2%). Obteve-se uma gelatina consistente e de fácil dissolução na concentração de 2%.

As análises de liberação e dissolução geraram resultados satisfatórios. Como controle, analisou-se também outras duas formas farmacêuticas contendo 200 mg de paracetamol: uma suspensão e um comprimido mastigável, ambos da marca Panadol®. Em pH 1,2, o perfil de liberação do fármaco a partir da gelatina foi semelhante ao dos comprimidos mastigáveis, porém bastante diferente do perfil da suspensão. A suspensão levou cerca de 10 minutos para liberar 50% de paracetamol, enquanto os comprimidos e a gelatina levaram cerca de 20 e 25 minutos, respectivamente. O último parâmetro avaliado foi o sabor, onde doze participantes avaliaram o sabor da gelatina, comprimidos e suspensão. A maioria relatou que a gelatina e a suspensão apresentam sabor semelhante, entretanto, a suspensão apresenta retrogosto permanente, enquanto a gelatina não apresenta nenhum retrogosto.

Todas as formulações à base de gelatinas descritas nesta revisão são de trabalhos de origem asiática (Kakino e cols, 2017; Kim e cols, 2020; Imurisi e cols, 2020), o que pode ser explicado pelo fato de que as gelatinas medicamentosas constarem na Farmacopeia Japonesa e ter seu uso aprovado pelos órgãos reguladores do país. Nos três estudos, percebe-se que a gelatina é capaz de mascarar o sabor do fármaco sem a necessidade de adicionar altas concentrações de adoçantes e/ou outros excipientes, o que consiste em uma potencial solução para aumentar a adesão do paciente pediátrico sem comprometer sua saúde. Além disso, a gelatina consiste em uma forma sólida, macia e de fácil deglutição, por isso, não apresenta os mesmos riscos de engasgo que um comprimido ou cápsula.

Os autores ressaltaram que o fato das gelatinas serem volumosas e pesadas pode representar um fator limitante para sua aceitação por parte dos pacientes, pois estas características dificultam seu armazenamento e transporte. Uma solução para esta questão foi apresentada por Kakino e colaboradores (2017) através do desenvolvimento da “gelatina seca”, cuja forma gelatinosa só seria alcançada após a adição de água, que deve ocorrer apenas no momento da administração do medicamento. A “gelatina seca” pode ser uma alternativa conveniente para os pacientes pediátricos pela possibilidade de despertar o interesse da criança ao assistir a transformação do pó em gelatina, além das vantagens inerentes à forma farmacêutica que já foram mencionadas.

Formulações contendo chocolate em sua composição também foram verificadas na revisão. Estas formas tem o intuito de disfarçar o sabor desagradável dos fármacos, e aumentar a adesão infantil a diversos tratamentos.

Cheung e colaboradores (2017) desenvolveram uma barra de chocolate contendo midazolam, um medicamento utilizado, no Hospital Princess Margaret, para sedação pré-cirúrgica de crianças. Este fármaco tem um forte sabor amargo, que resulta em altas taxas de rejeição por parte dos pacientes pediátricos. Segundo o autor, apenas um xarope está disponível para comercialização em algumas regiões. Por este motivo, é comum que a formulação desenvolvida para a via intravenosa (IV) seja administrada por via oral, após a adição de alguns excipientes para tornar o sabor mais agradável, e esta formulação foi utilizada no estudo como parâmetro comparativo. No teste de dissolução *in vitro*, em ácido clorídrico, a barra inteira atingiu 100% de liberação após 35 minutos, enquanto a barra fragmentada levou apenas 15 minutos. A barra fragmentada também foi submetida ao teste em saliva simulada, e atingiu um platô de 45% de liberação em 10 minutos, e manteve-se assim até o final do estudo.

O teste clínico consistiu em um estudo clínico randomizado, com 38 crianças, entre 4 e 16 anos, que seriam submetidas a cirurgias e cujo sedativo prescrito foi o midazolam. O grupo foi separado em dois: um fez uso da solução IV, e o outro usou a formulação à base de chocolate. Os participantes experimentaram a barra de chocolate, mastigaram antes de deglutir, e a sua aceitação foi observada através da expressão facial das crianças. O tempo de início de ação da barra de chocolate foi de cerca de 12,4 minutos, enquanto o da solução foi de 11,3 minutos, logo, não houve diferença significativa entre as duas formulações.

Synaridou e colaboradores (2019) desenvolveram um bombom de ibuprofeno recheado com mel. O ibuprofeno foi escolhido para esta formulação por ser amplamente

utilizado como antiinflamatório, analgésico e antipirético na pediatria, e por apresentar um gosto desagradável, que causa rejeição por parte das crianças. A formulação desenvolvida continha mel, óleo de girassol, chocolate ao leite, ágar e água. Devido à natureza lipofílica do ibuprofeno, utilizou-se óleo de girassol, como solvente, para dispersá-lo uniformemente no mel. Foi realizada a análise de dissolução do fármaco, onde 100% foram liberados em 60 minutos. Além disso, a formulação foi armazenada por 18 meses para avaliar sua estabilidade, e após este período apresentou teor entre 97 - 102%.

Cheung e colaboradores (2017), Synaridou e colaboradores (2019) e Karavasili e colaboradores (2020) desenvolveram formulações à base de chocolate, como inovação para o público pediátrico. Cheung e colaboradores (2017) desenvolveu uma barra de chocolate de midazolam, que apresentou praticamente o mesmo tempo de início de ação que a solução, utilizada como referência, e alcançou uma alta aceitação pelas crianças. Synaridou e colaboradores (2019) desenvolveu bombom com recheio de mel para veicular ibuprofeno. Ambas as inovações consistem em potenciais formas farmacêuticas atrativas para a pediatria, pois é um consenso que a maioria das crianças se interessa por chocolate.

É importante citar que, apesar dos diversos benefícios oferecidos, medicamentos que simulam alimentos carregam consigo um risco potencial para pacientes pediátricos. Em um descuido dos cuidadores, a criança pode ingerir o medicamento de forma excessiva por entender que se trata de um doce e, assim, sofrer uma intoxicação por superdosagem. No caso da barra de chocolate desenvolvida por Cheung e colaboradores (2017), esta preocupação é ainda maior, visto que o fármaco veiculado foi o Midazolam, um benzodiazepínico que possui um potencial risco de dependência. Dessa forma, estes medicamentos devem ser armazenados em locais inacessíveis para as crianças (SALMAN et al, 2018).

Outro ponto, é que esta inovação contém açúcares ou seus derivados em sua composição. A presença de açúcar traz consigo a necessidade de cautela, pois seu consumo excessivo está relacionado a algumas enfermidades, como a diabetes e obesidade. Portanto, estas inovações seriam contraindicadas para pacientes nesta condição. Outra preocupação pertinente é a geração de cáries, e considerando que as cáries são uma condição multifatorial, somente a ingestão deste medicamento não seria suficiente para causá-las. Porém, visto que o açúcar causador desta condição é a sacarose, esta é uma preocupação relevante (MENEZES et al, 2010). Assim, no caso de doenças

crônicas, esta forma farmacêutica podem não ser a mais adequada, pois seu uso frequente traz riscos à saúde do paciente.

Karavasili e colaboradores (2020) desenvolveram uma formulação à base de chocolate para ser produzida a partir de uma impressora em 3 dimensões (3D). A intenção deste estudo foi tornar o medicamento visualmente atrativo para as crianças através da impressão de formas conhecidas por elas, além de mascarar o sabor. Os fármacos utilizados foram ibuprofeno e paracetamol. Foram realizadas análises de dissolução in vitro dos chocolates, com saliva artificial e um simulador de mastigação, e com um fluido que simula o ambiente estomacal. Na saliva, foram liberados cerca de 22% do paracetamol e 36% do ibuprofeno. Já no fluido estomacal os perfis obtidos foram bastante distintos. A liberação de 100% de paracetamol levou duas horas, sendo que mais de 80% foram liberados nos primeiros trinta minutos. Já para o ibuprofeno, apenas 17% foram liberados da formulação no mesmo intervalo de tempo.

Karavasili e colaboradores (2020) somaram as vantagens do chocolate à impressão 3D e utilizou dois fármacos em seu estudo, ibuprofeno e paracetamol. Os estudos in vitro geraram resultados satisfatórios para ambos os fármacos, apesar do ibuprofeno ter sido menos liberado que o paracetamol na solução com pH ácido. Este resultado não foi considerado um problema, visto que o ibuprofeno é um ácido fraco, cuja liberação ocorre melhor em pH alcalino. Além disso, os dois fármacos obtiveram bons resultados em saliva simulada, mostrando que já estariam parcialmente disponíveis para absorção na cavidade oral ao serem mastigados pelo paciente.

Os pirulitos medicamentosos são uma adaptação farmacêutica dos produtos convencionais já conhecidos pelo público infantil, que favorece a adesão ao tratamento. Nesta forma farmacêutica, o fármaco é veiculado em uma base adoçada e aromatizada, que dissolve-se lentamente na boca, liberando-o aos poucos. O fármaco pode exercer efeito local ou sofrer absorção via mucosa oral, exercendo efeito sistêmico (PAWAR et al, 2018; JAGADEESH et al, 2017). Os pirulitos podem conter um ou mais fármacos, possibilitando assim a produção de medicamentos personalizados, de acordo com as necessidades do paciente. Além disso, não necessitam de água para sua ingestão e é uma boa alternativa para pacientes com dificuldade de deglutição (RATHOD et al, 2018).

A absorção do fármaco pela mucosa oral traz algumas vantagens para o paciente, como: a redução de efeitos adversos no trato gastrointestinal, aumento da biodisponibilidade como consequência da menor metabolização pelo efeito de primeira passagem, e início de ação mais rápido (JAGADEESH et al, 2017). Estas vantagens são

bastante convenientes para o público pediátrico, pois a menor metabolização do fármaco reflete em uma menor frequência de doses, facilitando a adesão ao tratamento. Além disso, o início de ação rápido também favorece a utilização dos pirulitos como anestésicos pré-cirúrgicos, como a Lidocaína (TANGSO et al, 2015).

Rathod e colaboradores (2018) desenvolveram pirulitos, pela técnica de aquecimento e congelamento, contendo cloridrato de ambroxol, um fármaco indicado para a expectoração e alívio da irritação da garganta, visando o público pediátrico. Foram obtidos pirulitos plano-esféricos, duros, pouco viscosos, e de coloração alaranjada. O peso médio se manteve dentro dos limites especificados na Farmacopeia Americana, e a uniformidade de conteúdo também foram satisfatórias, variando entre 93,22 % e 99,44%. No teste do perfil de dissolução *in vitro*, seguindo as especificações da Farmacopeia Americana, simulando o ambiente oral, a formulação sem polímero apresentou a liberação mais rápida, atingindo 100% em apenas 15 minutos. As formulações com os polímeros metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose apresentaram dissolução, após 30 minutos, de  $100,36 \pm 0,22\%$ ,  $92,86 \pm 0,40\%$  e  $94,14 \pm 0,38\%$ , respectivamente. Portanto, os perfis de dissolução formulações com polímero foram satisfatórios e adequados para o estudo, visto que a intenção do pirulito é fornecer uma liberação lenta do fármaco na cavidade oral, proporcionando uma liberação sustentada. Também foi possível observar que os parâmetros dos pirulitos mantiveram-se os mesmos ao final de 90 dias. O grupo concluiu que a adição de polímeros altera o perfil de dissolução, aumentando o tempo necessário para atingir 100% de liberação do fármaco. No entanto, os pirulitos não foram submetidos a testes *in vivo* para análise de sabor.

Hejaz e colaboradores (2020) desenvolveram e avaliaram pirulitos de paracetamol visando pacientes com dificuldades de deglutição, incluindo pacientes pediátricos. Foram preparados 6 diferentes formulações, variando os componentes e suas concentrações. O autor observou que a mudança de concentração da sacarose e do xarope de milho dificultou o disfarce do sabor e a distribuição uniforme do fármaco. Em algumas formulações, a menor quantidade destes excipientes não foi suficiente para mascarar o sabor amargo do paracetamol. Já a adição de uma maior quantidade de sacarose e xarope de milho resultou em um aumento na viscosidade, que dificultou a dissolução do fármaco. Portanto, os componentes da formulação devem ser cuidadosamente escolhidos, de forma que os pirulitos alcancem os parâmetros necessários para liberar o fármaco de forma adequada.

Segundo o autor, todas as formulações apresentaram características físico-químicas adequadas, com boa resistência e força, e mantiveram-se dentro dos limites especificados pela Farmacopeia Americana. As formulações também foram submetidas a um teste de dissolução *in vitro*, simulando as condições da boca, e todas apresentaram perfis de dissolução semelhantes, atingindo cerca de 89% de liberação do fármaco, após 30 minutos. A análise de sabor foi realizada pela própria equipe, que foi composta por indivíduos adultos. Uma vez que o paladar de crianças e adultos é diferente, não é possível afirmar que o disfarce do sabor tenha sido suficiente para que a formulação seja facilmente aceita pelo público pediátrico.

Além disso, para a produção dos pirulitos é necessário aquecer os componentes até cerca de 110 °C, por isso não é possível à veiculação de fármacos termolábeis neste sistema. Ademais, os pirulitos são desenvolvidos para serem sugados, logo, deve-se orientar a criança a não mastigá-lo, pois esta prática pode alterar o padrão de liberação do fármaco e, por conseguinte, o seu efeito final.

As gomas de mascar medicamentosas são uma forma sólida de dose única, preparadas para serem mastigadas, mas não deglutidas, descartando a goma remanescente ao final da liberação do fármaco (KHATUN, SUTRADHAR, 2012). São formadas por um núcleo de goma insolúvel, que contém os outros componentes, e pode ser revestido com um filme de polímero, edulcorantes ou uma fina camada de açúcar. Podem conter um ou mais insumos ativos, que são liberados a partir da mastigação e solubilizados através do contato com a saliva. Os fármacos podem exercer efeito local ou sistêmico, através da absorção da mucosa oral, e uma fração do fármaco pode também ser deglutida, sofrendo absorção via trato gastrointestinal (JADHAV, MOHITE, 2014). A base de goma confere as características à formulação, como textura, estabilidade e velocidade de liberação. Assim, a sua escolha deve ser feita cuidadosamente (JADHAV, MOHITE, 2014; KHATUN, SUTRADHAR, 2012).

Algumas das vantagens das gomas incluem: facilidade de administração, deglutição sem água; absorção majoritária pela mucosa oral; inexistência do efeito de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade e diminuindo a irritação gástrica; e possibilitam a interrupção imediata do tratamento, quando necessário. Devido à rápida absorção, o início de ação é mais rápido do que os das formas farmacêuticas convencionais. Além disso, a mastigação estimula a produção da saliva, que é benéfica para pacientes com xerostomia e para evitar a formação de cáries (KHATUN, SUTRADHAR, 2012).

Entretanto, também são observadas algumas desvantagens, como: risco de superdosagem pelo consumo excessivo; dores nos músculos faciais; e dor de ouvido em crianças causadas pela mastigação prolongada. Ademais, a liberação do fármaco depende da frequência, tempo e força de mastigação de cada paciente, sendo, portanto, de difícil previsão (KHATUN, SUTRADHAR, 2012; JADHAV, MOHITE, 2014).

Apesar de diversos autores afirmarem que a aceitação das gomas pelo público pediátrico é alta, e recomendarem seu uso, não foram encontrados estudos que avaliem os parâmetros desta formulação para a pediatria. A goma de mascar já é considerada oficial pela Farmacopeia Europeia, além de existirem diversas formulações disponíveis para comercialização ao redor do mundo (ZIESCHANG et al, 2019).

Os pirulitos e as gomas são projetados para liberar o fármaco lentamente na cavidade oral, possibilitando efeito local e/ou sistêmico, através da absorção pela mucosa oral, o que lhes atribui as vantagens da absorção por esta via. A redução da frequência de administração é uma grande aliada dos responsáveis e cuidadores de pacientes pediátricos, pois favorece a aceitação do paciente e adesão ao tratamento (RAO et al, 2012; SEMWAL et al, 2010).

Pode-se destacar como uma grande vantagem das gomas e pirulitos é o início de ação mais rápido, que ocorre devido à absorção quase que imediata na cavidade oral. Portanto, estas formas farmacêuticas somam o conforto da administração, por se parecerem com os doces convencionais, e a rápida ação sobre o fenômeno para o qual o fármaco é indicado. Assim, a criança não percebe que está ingerindo um medicamento e, ainda, recebe um tratamento eficaz e rápido (THABET et al, 2018).

Por outro lado, o aumento da biodisponibilidade traz a necessidade do ajuste de dose para que não ocorra intoxicação por superdosagem. Em relação às gomas, a taxa de liberação do fármaco depende do padrão de mastigação do paciente. Logo, o ajuste de dose para as gomas de mascar é mais delicado do que para o pirulito, já que é mais difícil de prever em que momento o fármaco atingirá a concentração tóxica na corrente sanguínea (RAO et al, 2012; SEMWAL et al, 2010).

Outro ponto, é que os pirulitos e gomas também contêm açúcares (sacarose) ou seus derivados em sua composição. Como mencionado anteriormente, a presença de açúcar traz consigo a necessidade de cautela, pois seu consumo excessivo está relacionado a enfermidades, como: a diabetes, obesidade e cáries. Portanto, estas inovações seriam contraindicadas para pacientes nesta condição (MENEZES et al, 2010). Assim, no caso

de doenças crônicas, estas formas farmacêuticas podem não ser as mais adequadas, pois seu uso frequente traz riscos à saúde do paciente.

Outras inovações evidenciadas neste estudo foram às formas farmacêuticas impressas em três dimensões. Scoutaris e colaboradores (2017) aplicaram a impressão 3D, juntamente com extrusão por fusão a quente, para produzir formas 3D do fármaco indometacina, tendo como público alvo crianças de 2 a 11 anos de idade. Foram obtidos comprimidos mastigáveis com as geometrias similares a doces. A primeira análise foi em saliva simulada, e obteve entre 0,008 e 0,0012% de indometacina liberada. Segundo o autor, é uma quantidade abaixo da capaz de evidenciar o sabor amargo do fármaco. Os comprimidos também foram submetidos a uma solução de pH 7,4, onde 80% do fármaco foi liberado nos primeiros 60 minutos. Para avaliar se a forma farmacêutica foi capaz de mascarar o sabor do fármaco, os comprimidos mastigáveis e a indometacina, em pó, foram oferecidos para 10 adultos, entre 18 e 25 anos. O estudo não foi conduzido em crianças por razões éticas. Os voluntários tiveram que manter os comprimidos na cavidade oral por 120 segundos e, em seguida, desprezá-los sem engolir. Em seguida, após rinsar a boca com água, e administrar 50 mg de Indometacina, por 50 segundos, sobre a língua e desprezá-la em seguida. O sabor dos comprimidos e do fármaco foi medido em uma escala de 1 - 5, onde 1 significava nenhum sabor amargo e 5, sabor amargo muito forte. Todos os voluntários deram nota 1 para os comprimidos e nota 4 para o fármaco, em pó, mostrando que os comprimidos foram capazes de mascarar o sabor da indometacina.

O estudo publicado por Scoutaris e colaboradores (2018) produziram comprimidos mastigáveis de Indometacina em uma impressora 3D, e foram reproduzidos sistemas com geometrias de bala, a fim de chamar a atenção das crianças. As formas impressas foram capazes de mascarar o sabor do fármaco, que foi constatado por 10 voluntários adultos. Assim, os resultados obtidos pela equipe mostraram que a impressão 3D de formas farmacêuticas é uma opção promissora, não somente para pediatria. Algumas das vantagens da utilização de impressoras 3D na produção de formas farmacêuticas incluem: a possibilidade de controlar a distribuição espacial do fármaco; produzir formas complexas; adicionar doses pequenas do fármaco; reduzir o desperdício; produzir doses individualizadas e/ou vários produtos diferentes em um curto espaço de tempo (PRASAD, SMYTH, 2015).

Prasad e colaboradores (2015) afirmou que através de uma impressora 3D é possível produzir formas farmacêuticas personalizadas de forma rápida e com baixo

desperdício de material, além de permitir a adição de mais de um fármaco, obtendo diferentes perfis de liberação e com precisão de dose. Soma-se ainda a capacidade de gerar comprimidos de diversas geometrias, coloridas ou não, que aumentam o interesse do paciente pediátrico através de sua similaridade com balas e doces em geral.

Entretanto, nenhuma das inovações citadas neste trabalho consta na Farmacopeia Brasileira, e não têm seu uso aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2019), o que configura uma barreira importante para sua utilização no Brasil.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O grupo pediátrico carece de medicamentos que atendam às suas particularidades e favoreçam a adesão ao tratamento. Os sistemas de liberação utilizados atualmente apresentam desvantagens importantes, como tamanho inadequado que impossibilita a deglutição em crianças pequenas e disfarce insuficiente do sabor do fármaco. Devido aos obstáculos existentes para a Pesquisa e Desenvolvimento de novos fármacos, torna-se mais viável desenvolver formas farmacêuticas que sejam adequadas para este grupo, atendendo às suas necessidades sem prejudicar os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos do medicamento.

Através de uma revisão bibliográfica, foram encontradas algumas inovações farmacotécnicas promissoras que mascaram o sabor do fármaco de forma satisfatória, apresentam características visuais atrativas para as crianças e preservam a eficácia do fármaco.

As formas farmacêuticas que simulam alimentos, como as gelatinas, chocolates, pirulitos e gomas, possuem diversas vantagens, como a semelhança com doces com os quais as crianças já são familiarizadas, sabor agradável e facilidade de produção, formas farmacêuticas confortáveis e atrativas. Porém apresentam algumas desvantagens, como: a adição de açúcar e seus derivados na formulação e estímulo ao consumo excessivo do medicamento.

Por sua vez, a produção de medicamentos através da impressora em três dimensões apresenta vantagens ainda mais notórias, como a possibilidade de produzir formulações totalmente personalizadas para cada indivíduo em qualquer geometria, podendo ser de acordo com a escolha do paciente.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2. 6<sup>a</sup> Ed. Brasília, 2019.

ALI, A. A. et al. Pediatric drug development: formulation considerations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Malásia, v. 40, n. 10, p. 1283-1299, 2014.

ALMURISI, S. H. et al. Formulation development of paracetamol instant jelly for paediatric use. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Malásia, v. 46, n. 8, p. 1373-1383, 2020.

AULTON, M. E; TAYLOR, K. M. G; **Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines**. 4<sup>a</sup>. Ed. Elsevier: Reino Unido, 2013.

BAR-SHALOM, D.; ROSE, K. **Pediatric formulations: a roadmap**. Nova Iorque: Springer, 2014.

BOATENG, J. Drug Delivery Innovations to Address Global Health Challenges for Pediatric and Geriatric Populations (through improvements in patient compliance). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Reino Unido, v. 106, n. 11, p. 3188-3198, 2017.

BOZTEPE, H. et al. Administration of oral medication by parents at home. **Journal of Clinical Nursing**, Reino Unido, v. 25, n. 21-22, 3345–3353, 2016.

CHEUNG, L. C. et al. Taste evaluation of a novel midazolam tablet for pediatric patients: In vitro drug dissolution, in vivo animal taste aversion and clinical taste perception profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, Austrália, v. 535, n. 1-2, p. 194-200, 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (Europa); Committee For Medicinal Products For Human Use. **Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population**. Reino Unido, 2006.

GAUTHIER, P.; CARDOT, J. Developing Drugs for Children and the Adjustment of Medication—Is It a New Challenge or an Adaptation of Past Ideas? **Journal of Personalized Medicine**, França, v. 1, p. 5-16, 2011.

GUDZENKO, O. P. et al. The Invention of Drugs for Pediatrics: Reality and Prospects. **The Pharma Innovation - Journal**, Ucrânia, v. 2, n. 12, p. 36-41, 2014.

HEJAZ, H. A. et al. Development and characterization of paracetamol medicated lollipops. **Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy**, Palestina, v. 5, n. 1, p.8, 2020.

IVANOVSKA, V. et al. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. **Pediatrics**, Holanda, v. 134, n. 2, p. 361-372, 2014.

JADHAV, A.; MOHITE, S. K. A Comprehensive Review On: Medicated Chewing Gum. **Journal of Current Pharma Research**, Índia, v. 4, n. 3, p. 1215-1224, 2014.

JAGADEESH, P. et al. Review of Medicated Lollipops. **World Journal of Pharmaceutical Research**, Índia, v. 6, n. 3, p. 399-405, 2017.

KAKINO, Y. et al. Gelation Factors of Pectin for Development of a Powder Form of Gel, Dry Jelly, as a Novel Dosage Form. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Japão, v. 56, n. 11, p. 1035-1044, 2017.

KARAVASILI, C. et al. Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Grécia, v. 147, n. 105291, p. 10, 2020.

KAYE, J. L. Review of paediatric gastrointestinal physiology data relevant to oral drug delivery. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Reino Unido, v. 33, n. 1, p. 20-24, 2011.

KHATUN, S. SUTRADHAR, K. B. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. **International Current Pharmaceutical Journal**, Bangladesh, v. 1, n. 4, p. 86-91, 2012.

KIM, K. H. et al. Bioavailability of the Common Cold Medicines in Jellies for Oral Administration. **Pharmaceutics**, Coreia do Sul, v. 12, n. 1073, p. 15, 2020.

KLINGMANN, V. et al. Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. **The Journal of Pediatrics**, Alemanha, v. 163, n. 6, p. 1728–1732, 2013.

MENEZES, V. A. et al. Pediatric medicines and their relationship to dental caries. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Brasil, v. 46, n. 1, p. 157-164, 2010.

MOREIRA, M.; SARRAGUÇA, M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. **International Journal of Pharmaceutics**, Portugal, v. 590, n. 119905, p. 9, 2020.

MONTERO-PADILLA, S. et al. Buccal Dosage Forms: General Considerations for Pediatric Patients. **AAPS PharmSciTech**, Chile, v. 18, n. 2, p. 273-282, 2016.

MOREIRA, M.; SARRAGUÇA, M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. **International Journal of Pharmaceutics**, Portugal, v. 590, n. 119905, p. 9, 2020.

PAWAR, P. G. et al. Medicated chocolate and lollipops: a novel drug delivery system for pediatric patient. **Pharma Science Monitor**, v. 9, n. 1, p. 677-696, 2018.

PRASAD, L. K.; SMYTH, H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Estados Unidos da América, v. 42, n. 7, p. 1019-1031, 2015.

RAO, P. K. et al. Medicated lollipops for the treatment of oral thrush in children. **International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research**, Índia, v. 1, n. 1, p. 95-102, 2012.

RATHOD, M. et al. Development and in-vitro evaluation of candy based medicated lollipops: a novel system of drug delivery. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, Índia, v. 8, n. 4, p. 196-204, 2018.

SALMAN, S. et al. A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety. **Anaesthesia**, Austrália, v. 73, n. 12, p. 1469-1477, 2018.

SCOUTARIS, N. et al. 3D Printed “Starmix” Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. **Pharmaceutical Research**, Reino Unido, v. 35, n. 34, p. 1-11, 2017.

SEMWAL, R. et al. Chewing Gum: A Novel Approach for Drug Delivery. **The Journal of Applied Research**, India, v. 10, n. 3, p. 124-132, 2010.

STRICKLEY, R. G. Pediatric Oral Formulations: An Updated Review of Commercially Available Pediatric Oral Formulations Since 2007. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Estados Unidos da América, v. 108, p. 1335-1365, 2019.

SYNARIDOU, M. S. et al. Innovative Pediatric Formulations: Ibuprofen in Chocolate-Coated Honey Core. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, Grécia, v. 12, p. 404-415, 2020.

TANGSO, K. J. et al. Confectionery-based Dose Forms. **Current Drug Delivery**, Austrália, v. 12, n. 1, p. 56-62, 2015.

THABET, Y. et al. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, Alemanha, v. 58, n. 10, p. s26-s35, 2018.

TROFIMIUK, M. et al. How to Modify Drug Release in Paediatric Dosage Forms? Novel Technologies and Modern Approaches with Regard to Children’s Population. **International Journal of Molecular Sciences**, Polônia, v. 20, n. 13, p. 1-22, 2019.

ZIESCHANG, L. et al. Formulation development of medicated chewing gum tablets by direct compression using the SeDeM-Diagram-Expert-System. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Alemanha, v. 144, p. 68-78, 2019.