

Medicamentos Manipulados em Pediatria

Estado Actual e Perspectivas Futuras

Susana Pinto*, Carlos Maurício Barbosa†

**Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, EPE, Porto*; †*Serviço de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e CEQUIMED - Centro de Química Medicinal da Universidade do Porto*

Com frequência, na farmacoterapêutica pediátrica há necessidade de administrar substâncias activas que apenas são disponibilizadas pela indústria farmacêutica sob a forma de especialidades farmacêuticas com dosagens e/ou em formas farmacêuticas destinadas a adultos. Nestas situações, a prescrição de fórmulas magistrais e a sua preparação nas farmácias comunitárias e hospitalares permite obter medicamentos, em regra apresentados sob a forma de líquidos para uso oral, adaptados às necessidades específicas de cada doente.

No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à indústria farmacêutica europeia e americana deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, por várias razões, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em Pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de fórmulas magistrais.

Palavras-chave: medicamentos pediátricos; medicamentos manipulados; preparações extemporâneas; fórmulas magistrais.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(2/3):75-84

INTRODUÇÃO

Numa época dominada por uma industrialização generalizada poderá parecer paradoxal o interesse pelos medicamentos cuja preparação é realizada em pequena escala, quer nas farmácias comunitárias, quer nas farmácias hospitalares. A realidade, contudo, aponta para que estas preparações – globalmente designadas medicamentos manipulados – continuem a ocupar um lugar próprio no arsenal terapêutico moderno (1-6). Persistem, de facto, razões para que se continue a preparar estes medicamentos, que, em muitas situações, constituem alternativas terapêuticas vantajosas relativamente aos medicamentos produzidos em escala industrial.

MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PEDIATRIA

Uma das razões primordiais para a preparação de medicamentos manipulados decorre da necessidade de obtenção de preparações adequadas para uso pediátrico, já que, com frequência, neste domínio, há necessidade de administrar substâncias activas que apenas se encontram disponíveis sob a forma de especialidades farmacêuticas em dosagens e/ou formulações destinadas a adultos (6-11). Nestas situações, são habitualmente

prescritas fórmulas magistrais[‡], que são concebidas à medida de cada doente, segundo as suas características particulares.

As formas farmacêuticas líquidas, em especial as soluções e as suspensões orais, constituem as mais adequadas para uso em Pediatria, já que, para além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança (2,11). Estes aspectos são particularmente relevantes nos casos de terapias prolongadas.

Embora muitos medicamentos preparados industrialmente sejam usados em Pediatria, apenas uma percentagem reduzida apresenta indicações precisas para utilização neste grupo de doentes (6,12-16). Segundo o *European Network for Drug Investigation in Children*, em 2/3 da população pediátrica são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas para uso pediátrico (12). Também o Conselho da União

[‡]Qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado" (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto).

Europeia reconheceu que os medicamentos para crianças são muitas vezes prescritos fora do âmbito das utilizações aprovadas na respectiva autorização de introdução no mercado (17). Segundo a Comissão Europeia, entre 50% e 90% dos medicamentos habitualmente administrados em crianças não foram testados nem autorizados para serem usados em Pediatria (18). Também nos EUA mais de ¾ dos medicamentos aprovados pela FDA não se encontram aprovados para administração em Pediatria (18). Um estudo realizado nos EUA em 1997 revelou que das 80 especialidades farmacêuticas mais frequentemente administradas em recém-nascidos e em crianças, apenas cinco apresentavam nos respectivos rótulos a indicação de poderem ser usadas nestas populações (19).

NECESSIDADES ESPECÍFICAS DAS SUB-POPULAÇÕES PEDIÁTRICAS

As crianças não podem ser consideradas adultos em miniatura, pelo que as doses a adoptar na farmacoterapia pediátrica, bem como a posologia, não devem ser determinadas com base numa simples proporção de peso corporal das crianças relativamente aos adultos (16,20-22). Com efeito, nas crianças os processos fisiológicos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação sofrem modificações notórias durante a maturação biológica (23-28). Por isso mesmo, as necessidades farmacoterapêuticas das diferentes sub-populações pediátricas diferem consideravelmente entre si (25,29).

Com base na idade, é possível distinguir diferentes sub-populações na população pediátrica. Embora cada grupo não se apresente homogéneo, os seus elementos possuem características similares a nível do crescimento e do desenvolvimento. Na tabela 1 apresentam-se as

classificações da população pediátrica em diferentes sub-populações, segundo a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*).

AJUSTAMENTO DAS DOSES A ADMINISTRAR

Idealmente, as doses de uma substância activa a administrar no tratamento de uma determinada patologia devem ser estabelecidas com base em ensaios clínicos. Contudo, por várias razões, a realização destes ensaios está particularmente dificultada em Pediatria. A complexidade associada ao recrutamento dos doentes, que, não raramente, suscita questões de natureza ética, e a necessidade de os estudos serem realizados nas diferentes sub-populações pediátricas constituem importantes obstáculos (18,29). No caso particular dos recém-nascidos (termo, baixo-peso ou pré-termo), o número de colheitas de sangue necessárias pode também constituir um factor de impedimento. Além disso, os produtos estudados nos ensaios clínicos devem ser concebidos especificamente para administração em crianças, o que, entre outros aspectos, implica uma atenção particular no que respeita ao aroma, sabor, textura e cor.

Em regra, quando não existem dados provenientes de ensaios clínicos, a dose a administrar é calculada com base em equações matemáticas, que têm em conta a idade e o peso corporal da criança e ainda a dose usada no adulto [Eq. I e II] (25). Alguns autores preconizam que é mais rigoroso proceder ao cálculo das doses pediátricas com base na superfície corporal [Eq. III], embora outros refiram que este método não apresenta vantagens relativamente ao cálculo baseado na idade e no peso corporal (25,30).

Tabela 1 – Classificações da população pediátrica adoptadas pela FDA e pela EMA (adaptada de Danish e Kottke (30) e de *Committee on Human Medicinal Products*) (31).

	FDA		EMA
Intrauterino	da concepção até ao nascimento	-	-
Recém-nascido	do nascimento até 1 mês	Recém-nascido	pré-termo: <37 semanas de gestação termo: 0 a 27 dias
Lactente	1 mês a 2 anos	Lactente e criança pequena	28 dias a 23 meses
Criança	2 anos ao início da puberdade	Criança	2 anos a 11 anos
Adolescente	da puberdade ao início da idade adulta	Adolescente	12 anos a 16 ou 18 anos (dependendo das regiões)

Regra de Young

Dose a administrar = $[\text{idade (anos)} / (\text{idade (anos)} + 12)]$
x dose de adulto [Eq. I]

Regra de Clark

Dose a administrar = $[\text{peso corporal (kg)} / 70]$ x dose
de adulto [Eq. II]

Dose a administrar = $[\text{superfície corporal (m}^2\text{)} / \text{superfície corporal do adulto (1,8 m}^2\text{)}]$ x
dose de adulto [Eq. III]

Johnson (32) refere que o estabelecimento de doses pediátricas, com base nas equações apresentadas, deve constituir o último recurso, já que nenhum método baseado na extrapolação é adequado para todos os grupos etários. Segundo o mesmo autor, o cálculo das doses baseado no peso corporal constitui a opção mais correcta para recém-nascidos e para crianças pequenas, enquanto o que

tem por base a superfície corporal é mais adequado para crianças com mais idade.

NECESSIDADES ESPECÍFICAS EM PEDIATRIA

No conjunto dos medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica, necessariamente limitados a um certo número de dosagens e de formas de apresentação, é frequente a inexistência de produtos quer com as dosagens adequadas às necessidades particulares da população pediátrica quer apresentados sob as formas farmacêuticas mais apropriadas para administração em Pediatria (13). Por exemplo, o captopril apenas está disponível no mercado português sob a forma de comprimidos, nas dosagens de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg (33). No entanto, a dose requerida para um recém-nascido varia entre 0,1 e 0,2 mg/kg, pelo que, para um peso corporal de 4 kg, a dose a administrar está compreendida entre 0,4 mg e 0,8 mg.

Na tabela 2 apresentam-se alguns exemplos de

Tabela 2 - Exemplos de substâncias activas cujas preparações líquidas para uso oral não se encontram disponíveis no mercado português (33,37-39).

Substância Activa	Usos
Acetazolamida	Hidrocefalia; Glaucoma; Epilepsia; Edema
Acetato de flecainida	Arritmia ventricular e supraventricular
Captopril	Hipertensão arterial; Insuficiência cardíaca congestiva
Espironolactona	Edema associado à excreção excessiva de aldosterona; Hiperaldosteronismo primário; Hipertensão arterial
Fenobarbital	Epilepsia; Hiperbilirrubinémia neonatal
Hidroclorotiazida	Hipertensão arterial; Diabetes nefrogénica insípida; Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; Edema associado a síndrome nefrótica
Hidrocortisona	Insuficiência adrenocortical; Hiperplasia adrenal congénita
Furosemida	Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva; Edema associado a doença hepática; Edema associado a doença renal; Hipertensão arterial
Maleato de enalapril	Hipertensão arterial; Insuficiência cardíaca congestiva; Disfunção assintomática do ventrículo esquerdo
Metronidazol	Giardíase; Amebíase; Infecções por bactérias anaeróbias; Dracunculíase; Balantidíase
Nitrofurantoína	Infecções do tracto urinário
Ranitidina	Úlceras duodenais e gástricas; Refluxo gastro-esofágico; Esofagite erosiva
Rifampicina	Tuberculose; Meningite meningocócica; Infecções por <i>Haemophilus influenza</i> tipo B; Infecções estafilocócicas
Trimetoprim	Infecções do tracto urinário; Otite média aguda

substâncias activas correntemente utilizadas na terapêutica pediátrica e que não se encontram disponíveis no mercado português em formas farmacêuticas líquidas para administração por via oral. De um modo geral, os respectivos medicamentos existentes, não se destinando especificamente a uso pediátrico, apresentam-se com dosagens excessivas e sob formas farmacêuticas sólidas, nomeadamente comprimidos e cápsulas, o que dificulta a administração em Pediatria, já que nestes grupos etários são conhecidas as dificuldades de deglutição de produtos sólidos (16,34-36).

Como já se referiu, a não disponibilização pela indústria farmacêutica de medicamentos para uso pediátrico contendo muitas das substâncias activas correntemente usadas na terapêutica pediátrica implica a sua preparação, quer nas farmácias comunitárias, quer nas farmácias hospitalares, sob a forma de medicamentos manipulados. Na figura 1 apresenta-se o fluxograma proposto por Standing e Tuleu (16), com as opções disponíveis quando se pretende administrar em crianças uma dada substância activa por via oral, sob a forma de um medicamento líquido.

O APARENTE DESINTERESSE DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

À primeira vista, poder-se-á estranhar o aparente desinteresse da indústria farmacêutica pelo desenvolvimento de preparações líquidas adequadas às necessidades da terapêutica pediátrica. Na realidade, para este facto concorre um conjunto de razões difíceis de ultrapassar. Por um lado, para que seja concedida uma autorização de introdução no mercado para um determinado medicamento, entre outros aspectos, deve ser demonstrada a sua eficácia no tratamento de uma dada patologia numa dada população. Este processo obriga, naturalmente, à realização de ensaios clínicos, que, em Pediatria, como já se referiu, encontram-se particularmente dificultados (18,29). Além disso, a baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas da população pediátrica (doenças órfãs) e o número reduzido, em termos relativos, de doentes pediátricos que utilizam certos medicamentos constituem razões que tornam menos interessante a realização de investimentos por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos para uso em Pediatria (29). Com efeito, o

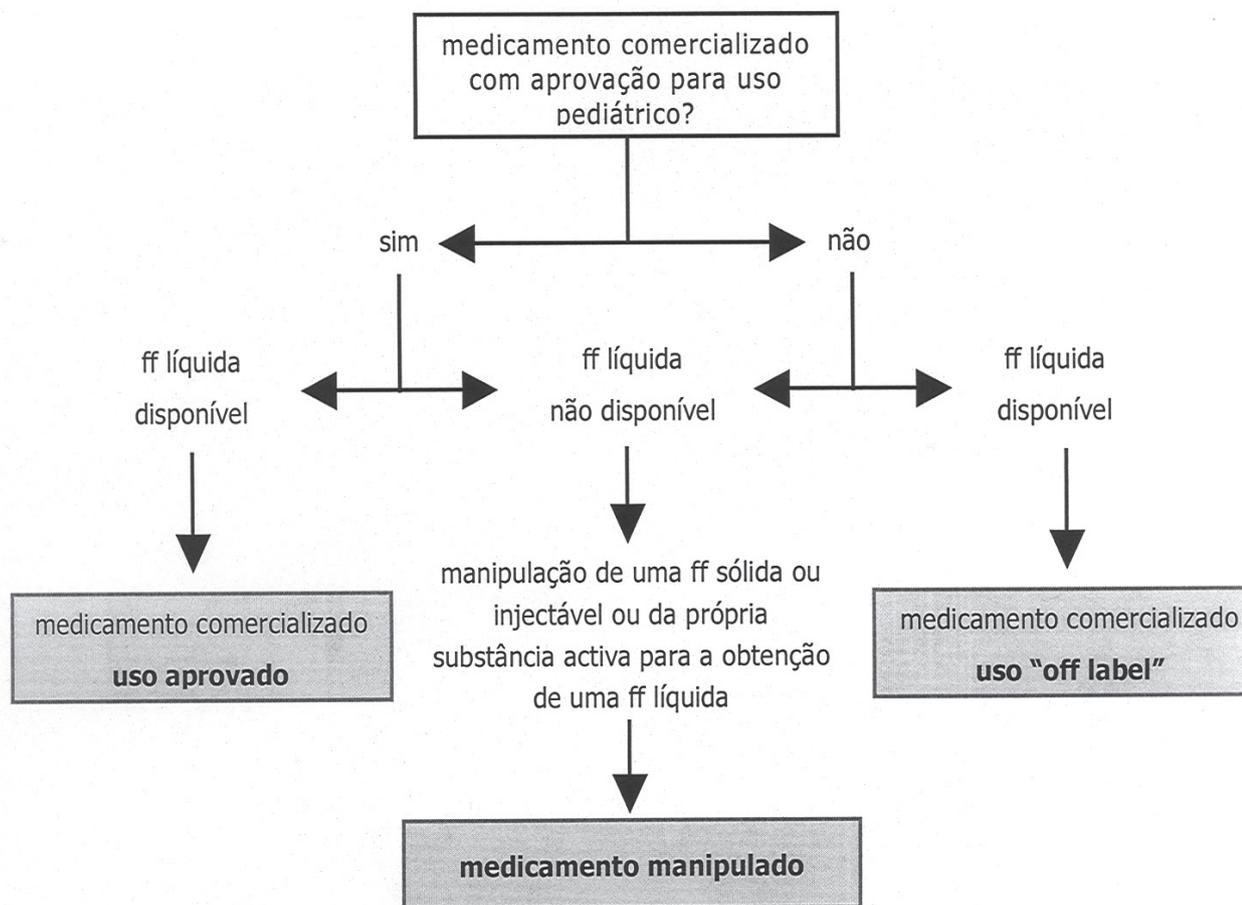


Fig. 1 - Opções disponíveis para a administração oral de medicamentos em crianças com dificuldade de deglutição de comprimidos e cápsulas. (ff: forma farmacêutica) (adaptada de Standing e Tuleu (16)).

reduzido número de crianças atingidas pelas diferentes patologias em cada classe etária e a existência de várias sub-populações dificulta a amortização dos custos inerentes aos estudos de investigação e desenvolvimento (17). Por fim, dificuldades técnicas, que, em certos casos, impedem a obtenção de medicamentos líquidos para administração oral com prazos de validade suficientemente alargados, compatíveis com a sua preparação em escala industrial, distribuição e comercialização, também têm contribuído para a inexistência de certos medicamentos pediátricos (11,16).

Em 2000, o Conselho da União Europeia publicou uma Resolução convidando a Comissão a apresentar propostas de medidas de apoio ao desenvolvimento e à investigação clínica, tendo em conta os aspectos éticos dos ensaios clínicos em crianças, para que os novos medicamentos pediátricos e os já comercializados se adaptem plenamente às necessidades específicas desta camada da população (17). Na sequência da referida Resolução, a Comissão Europeia adoptou em 2004 um quadro legislativo específico para medicamentos de uso pediátrico e, em Dezembro de 2006, foram publicados os Regulamentos (CE) nº 1901/2006 (40) e 1902/2006 (41) do Parlamento Europeu e do Conselho (16). Segundo a própria regulamentação, esta tem por objectivo facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico e garantir que os medicamentos utilizados no tratamento da população pediátrica sejam objecto de uma investigação de elevada qualidade (que tenha em conta princípios éticos) e estejam adequadamente autorizados para uso pediátrico. Tem ainda por objectivo melhorar a informação disponível sobre o uso de medicamentos nos diferentes grupos da população pediátrica. É estabelecido que os objectivos deverão ser alcançados sem que se submetam as crianças a ensaios clínicos desnecessários e sem que seja atrasada a autorização de medicamentos para outras faixas etárias da população. Além disso, foi criado, no âmbito da EMEA, um Comité Pediátrico composto por peritos dos diferentes Estados-membros, com competência nas áreas do desenvolvimento e avaliação de medicamentos pediátricos. Este Comité tem como responsabilidade fundamental a avaliação científica e a aprovação dos planos de investigação pediátrica apresentados pela indústria farmacêutica (40,41).

A mencionada regulamentação europeia integra um conjunto de incentivos dirigidos à indústria farmacêutica, quer para novos medicamentos quer para os já comercializados (18,40,41). Entre os incentivos destaca-se a prorrogação por seis meses da patente do medicamento, sempre que o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) inclua os resultados dos estudos realizados em conformidade com o plano de investigação pediátrica aprovado. Nestes casos, todas as apresentações do medicamento em causa, incluindo as destinadas a adultos, estão abrangidas por esta disposição. A prorrogação é concedida pela realização de estudos na população pediátrica e não pela demonstração da segurança e eficácia do medicamento nessa população, pelo que é concedida mesmo nos casos em

que a indicação pediátrica não seja autorizada. No caso dos medicamentos órfãos, a regulamentação europeia prevê o alargamento de dez para doze anos do período de exclusividade de mercado se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas. Os medicamentos para uso pediátrico podem ainda ser objecto de incentivos adicionais, quer da parte da União Europeia, quer da parte dos Estados-membros. Assim, a regulamentação vigente estabelece que a Comissão Europeia torne público, até 26 de Julho de 2008, um inventário pormenorizado de todos os incentivos disponíveis para apoiar a investigação, o desenvolvimento e a disponibilização de medicamentos para uso pediátrico. Nesta mesma linha, a FDA já anteriormente havia criado um conjunto de incentivos para a indústria farmacêutica americana desenvolver medicamentos para uso pediátrico (42-45).

Neste contexto, tal como é referido por Vale (29), importa ainda sublinhar que a utilização de medicamentos em crianças, fora dos termos aprovados pelas autoridades regulamentares nacionais e/ou europeia, não significa má prática clínica, traduzindo antes a inexistência de alternativas terapêuticas credíveis, eficazes, seguras e validadas para a população pediátrica.

PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS PEDIÁTRICOS

Durante muitos anos foi escassa a literatura científica disponível contendo informação necessária para a veiculação de substâncias activas em formas farmacêuticas líquidas orais, com as características adequadas para uso pediátrico e susceptíveis de serem preparadas em pequena escala em farmácias comunitárias e hospitalares (1,2). Assim, recorria-se frequentemente à preparação de papéis medicamentosos, o que envolvia a realização de numerosas pesagens de quantidades apropriadas de matérias-primas ou de quantidades equivalentes de pós resultantes da pulverização de comprimidos ou da abertura de cápsulas. De modo a obter-se rigor nas dosagens dos papéis, torna-se necessário que as pesagens sejam realizadas individualmente, para cada papel. Assim, a preparação de papéis implica um grande volume de trabalho, altamente susceptível de ocasionar erros de pesagem. Além disso, não é assegurado rigor posológico, já que é muito elevada a possibilidade de ocorrerem perdas de substância activa no decurso do processo de administração. Por exemplo, no mercado português, a hidroclorotiazida encontra-se somente disponível sob a forma de comprimidos para adultos, na dosagem de 50mg (33). A dose a administrar a crianças em cada toma varia entre 1 e 2mg/kg (39), pelo que a dose necessária para uma criança com 4kg de peso corporal é, em média, de 6mg. A preparação dos papéis a partir da pulverização dos referidos comprimidos implica que cada papel contenha uma quantidade de pó correspondente a 6mg de hidroclorotiazida. Atendendo a que cada papel deve conter uma quantidade mínima de 100mg, é usado um

diluyente (como a lactose ou o amido) para perfazer essa quantidade, o qual deve formar uma mistura homogénea com a substância activa (46). A este propósito, importa referir que, idealmente, a selecção do diluyente deve ter em consideração o perfil fisiopatológico do doente, designadamente eventuais alergias e intolerâncias, e também, se for o caso, a natureza do diluyente presente nos comprimidos ou nas cápsulas com que se vai preparar o medicamento manipulado.

Para além das desvantagens já referidas associadas à preparação de papéis, há ainda que considerar que a pulverização de comprimidos ou a abertura de cápsulas pode, em certos casos, comprometer a estabilidade da substância activa, devido ao grande aumento da sua superfície de exposição. Além disso, no caso de os comprimidos se apresentarem revestidos e o revestimento tiver como função proteger a substância activa da degradação devida à acção do suco gástrico, a sua pulverização não constitui uma opção tecnicamente correcta.

Nos últimos anos, tem-se assistido a uma crescente publicação de literatura científica relacionada com a preparação de formas farmacêuticas líquidas orais, especificamente destinadas a uso pediátrico. Assim, hoje em dia, é possível preparar diversas soluções ou suspensões orais a partir dos respectivos componentes individuais ou, em alternativa, de especialidades farmacêuticas

destinadas a adultos (comprimidos ou cápsulas). No contexto português, destaca-se o forte impulso que, também na área da Pediatria, a publicação do Formulário Galénico Português (FGP) (46) veio dar à preparação de medicamentos nas farmácias. O FGP foi editado em 2001 e actualizado/ampliado em 2005. Entre as suas 133 monografias correspondentes a 200 produtos, inclui 30 monografias correspondentes a 32 medicamentos líquidos para uso oral em Pediatria (Tabela 3). Integra ainda monografias de veículos aromatizados e/ou edulcorados, os quais são adequados para a preparação extemporânea de soluções e de suspensões contendo outras substâncias activas, permitindo uma obtenção fácil e rápida de produtos acabados com qualidade e com características apropriadas para administração por via oral.

Na preparação de medicamentos líquidos para uso oral em Pediatria, para além de formas sólidas também se usam injectáveis, embora menos frequentemente. No entanto, em regra, os teores em substância activa dos injectáveis não são os mais apropriados para administração por via oral, pelo que a sua utilização directa implicaria a medição, no momento da administração, de volumes demasiadamente pequenos, por vezes inferiores a 0,1 ml. Em consequência, este tipo de procedimento constitui uma causa de erro, que não é negligenciável. Aliás, a ocorrência de erros deste género com substân-

Tabela 3 - Preparações líquidas orais que integram o Formulário Galénico Português (46).

Medicamento	Presença de sacarose	Substância activa [matéria-prima (MP)/espec.farm. (EF)/med.genérico (MG)]	Prazo de validade
Solução Oral de Captopril a 0,1% (m/V)	Sim	MP: captopril	1 mês (frigorífico)
	Sim	EF: Capoten® 50mg MG: Captopril 50mg Ratiopharm®	1 mês (frigorífico)
Solução Oral de Captopril a 0,1% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: captopril	1 mês (frigorífico)
	Não	EF: Capoten® 50mg MG: Captopril 50mg Ratiopharm®	1 mês (frigorífico)
Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% (m/V) e Ácido Cítrico a 6,7% (m/V)	Sim	MP: citrato de sódio e ácido cítrico	1 mês (frigorífico)
Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% (m/V) e Ácido Cítrico a 6,7% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: citrato de sódio e ácido cítrico	1 mês (frigorífico)
Solução Oral de Cloreto de Potássio a 20% (m/V)	Sim	MP: cloreto de potássio	2 meses (temperatura ambiente)
Solução Oral de Cloreto de Potássio a 20% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: cloreto de potássio	2 meses (temperatura ambiente)
Solução Oral de Cloridrato de Metadona a 1% (m/V)	Não	MP: cloridrato de metadona	6 meses (temperatura ambiente)

Tabela 3 - (continuação).

Medicamento	Presença de sacarose	Substância activa [matéria-prima (MP)/espec.farm. (EF)/med.genérico (MG)]	Prazo de validade
Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 0,1% (m/V)	Sim	MP: cloridrato de propranolol	2 meses (frigorífico)
	Sim	EF: Inderal® 40mg MG: Propranolol 40mg Ratiopharm®	2 meses (frigorífico)
Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 0,1% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: cloridrato de propranolol	2 meses (temperatura ambiente)
	Não	EF: Inderal® 40mg MG: Propranolol 40mg Ratiopharm®	2 meses (temperatura ambiente)
Solução Oral de Fosfato Sódico de Riboflavina a 1,4% (m/V)	Sim	MP: fosfato sódico de riboflavina	1 mês (temperatura ambiente)
Solução Oral de Fosfato Sódico de Riboflavina a 1,4% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: fosfato sódico de riboflavina	1 mês (temperatura ambiente)
Soluções Oraís de Ranitidina a 2,5% ou 5% (m/V)	Sim	MP: cloridrato de ranitidina	3 meses (temperatura ambiente)
Soluções Oraís de Ranitidina a 2,5% ou 5% (m/V), isentas de açúcar	Não	MP: cloridrato de ranitidina	3 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Acetazolamida a 2,5% (m/V)	Sim	MP: acetazolamida	2 meses (temperatura ambiente)
	Sim	EF: Carbinib® 250mg	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Acetazolamida a 2,5% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: acetazolamida	2 meses (temperatura ambiente)
	Não	EF: Carbinib® 250mg	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Benzoato de Metronidazol a 4% (m/V)	Não	MP: benzoato de metronidazol	1 mês (frigorífico)
Suspensão Oral de Espironolactona a 0,5% (m/V)	Sim	MP: espironolactona	1 mês (temperatura ambiente)
	Sim	EF: Aldactone® 25mg	1 mês (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Espironolactona a 0,5% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: espironolactona	2 meses (temperatura ambiente)
	Não	EF: Aldactone® 25mg	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Fenobarbital a 1% (m/V)	Sim	EF: Luminal® 100mg	3 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Fenobarbital a 1% (m/V), isenta de açúcar	Não	EF: Luminal® 100mg	3 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Hidroclorotiazida a 0,5% (m/V)	Sim	MP: hidroclorotiazida	2 meses (temperatura ambiente)

Tabela 3 - (continuação).

Medicamento	Presença de sacarose	Substância activa [matéria-prima (MP)/espec.farm. (EF)/med.genérico (MG)]	Prazo de validade
Suspensão Oral de Hidroclorotiazida a 0,5% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: hidroclorotiazida	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Hidrocortisona a 0,1% (m/V)	Sim	MP: hidrocortisona	1 mês (frigorífico)
	Sim	EF: Hydrocortone® 10mg	1 mês (frigorífico)
Suspensão Oral de Hidrocortisona a 0,1% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: hidrocortisona	2 meses (temperatura ambiente)
	Não	EF: Hydrocortone® 10mg	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/V)	Sim	MP: nitrofurantoína	2 meses (temperatura ambiente)
	Sim	EF: Furadantina® - mc 100mg	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: nitrofurantoína	2 meses (frigorífico)
	Não	EF: Furadantina® - mc 100mg	2 meses (frigorífico)
Suspensão Oral de Riboflavina a 1% (m/V)	Sim	MP: riboflavina	2 meses (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Riboflavina a 1% (m/V), isenta de açúcar	Não	MP: riboflavina	1 mês (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)	Sim	MP: trimetoprim	1 mês (temperatura ambiente)
Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V),	Não	MP: trimetoprim	2 meses (frigorífico)

Nota: de acordo com o FGP, conservação à "temperatura ambiente" significa 20°C ± 5°C e conservação no "frigorífico" significa entre 2 e 8°C.

cias activas potentes, como a digoxina e a morfina, já originou intoxicações em crianças (47,48). É possível minimizar a ocorrência de erros provenientes da medição de pequenos volumes, efectuando diluições dos injectáveis disponíveis. Contudo, nestas situações, torna-se necessário dispor de dados relativos à estabilidade química e microbiológica do medicamento diluído, já que nem sempre a estabilidade das soluções concentradas é comparável à das soluções diluídas. Por exemplo, a diminuição do teor em conservantes, em consequência da diluição, pode comprometer a estabilidade microbiológica das soluções diluídas.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Numerosas substâncias activas correntemente usadas na farmacoterapia pediátrica não são disponibilizadas pela indústria farmacêutica em formas farmacêuticas líquidas

para administração por via oral em crianças.

A preparação de medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias e hospitalares permite disponibilizar preparações orais líquidas adaptadas às necessidades específicas de cada criança.

A publicação do Formulário Galénico Português (FGP) em 2001 e a sua ampliação em 2005 permitiram disponibilizar um instrumento tecnologicamente avançado e adaptado às necessidades da terapêutica contemporânea, de apoio à preparação de medicamentos nas farmácias comunitárias e hospitalares portuguesas, promovendo, em simultâneo, a qualidade dos produtos preparados e a sua padronização e uniformização à escala nacional. Especificamente na área da Pediatria, o FGP constitui um contributo de grande importância, disponibilizando informações detalhadas relativas à preparação de um número considerável de medicamentos líquidos para uso pediátrico.

No futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibi-

lizados à indústria farmacêutica europeia e americana deverão contribuir para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente. Contudo, não é expectável que estes venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em Pediatria, muitas das quais continuarão a ser resolvidas através do recurso à prescrição e preparação de medicamentos manipulados.

REFERÊNCIAS

- 1 - Barbosa CM, Pinto S. Estudo Comparativo de Formulários Galénicos. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa; 2001.
- 2 - Pinto S. Desenvolvimento Galénico de um Veículo para a Preparação Extemporânea de Suspensões de Benzoato de Metronidazol. Tese de Mestrado em Tecnologia Farmacêutica. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; 2006.
- 3 - Barbosa CM, Pinto S. Medicamentos Manipulados: Que Perspectivas? Farmácia Portuguesa 2000;123:54-60.
- 4 - Barbosa CM, Pinto S. Medicamentos Manipulados: Ponto da Situação. Farmácia Portuguesa 2001;131:46-52.
- 5 - Allen L. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. Washington DC: American Pharmaceutical Association; 1998.
- 6 - Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Pædiatr* 2003;92:486-90.
- 7 - 't Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, Van der Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000;343:1125.
- 8 - 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, Van der Anker JN, Stricker BHCh. Unlicensed and off label prescriptions of drugs to children; a population-based cohort study. *Br Med J* 2002;324:313-4.
- 9 - Schirm E, Tobi H, De Jong-van den Berg LTW. A cross-sectional study on unlicensed and off-label drug use by children outside the hospital. *Br Med J* 2002;324:312-3.
- 10 - Shirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LTW. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Pædiatr* 2003;92:1486-9.
- 11 - Méndez Esteban ME, Antequera Rodríguez-Rabadán J, Puebla García V, Pardo de Torres J, Gallego Lago V, Herberos de Tejada A. Formulaciones orales acuosas: una administración más segura para pediatría. *Rev O.F.I.L.* 2006;16:4:15-28.
- 12 - Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A. *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J* 2000;320:79-82.
- 13 - Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607-9.
- 14 - McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 1999;83:498-501.
- 15 - Fontan JE, Combeau D, Brion F. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Arch Pediatr* 2000;7:825-32.
- 16 - Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations — Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005;300:56-66.
- 17 - Resolução do Conselho de 14 de Dezembro de 2000 relativa aos medicamentos pediátricos. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, 2001/C17/01, 19-01-01.
- 18 - Permanand G, Mossialos E, McKee M. The EU's new paediatric medicines legislation: Serving children's needs? *Arch Dis Child* 2007;92:808-11.
- 19 - NIH News Alert. National Institute of Child Health and Human Development. Bethesda MD: National Institute of Health, November, 25, 1997.
- 20 - Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88:369-71.
- 21 - Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
- 22 - de Zwart LL, Haenen HE, Versantvoort CH, Wolterink G, van Engelen JG, Sips AJ. Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;39:282-309.
- 23 - Nahata M. Advances in Paediatric Pharmacotherapy. *J Clin Pharm Therap* 1992;17:141-6.
- 24 - Leeder JS. Developmental Aspects of Drug Metabolism in Children. *Drug Inf J* 1996;30:1135-43.
- 25 - Paediatric Preparations *In: The Pharmaceutical Codex—Principles and Practice of Pharmaceutics*, 12th ed., Lund W. editor. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: The Pharmaceutical Press; 1994. p.432-5.
- 26 - Conroy S. Paediatric pharmacy—drug therapy. *Hospital Pharmacist* 2003;10:49-57.
- 27 - Conroy S. Children's portions. *Chemist and Druggist* 16th October 2004; 25-27.
- 28 - Anonimo. A Farmácia e a Pediatria. *Rev. Ordem Farm.* 2001;41:49-52.
- 29 - Vale MC. Medicamentos para as crianças. *Acta Pediatr Port* 2006;37:6:231-5.
- 30 - Danish M, Kottke MK. Pediatric and Geriatric Aspects of Pharmaceutics. *In: Banker GS, Rhodes CT. Editors. Modern Pharmaceutics*. New York; Marcel Dekker:1986. p. 809-42.
- 31 - Committee on Human Medicinal Products. CHMP reflection paper: formulation of choice for the paediatric population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. London: European Medicines Agency; 2005.
- 32 - Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch Dis Child* 2008;93:207-11.
- 33 - Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php acedida em 2008/03/04.
- 34 - Schell KH. Compliance Issues and Extemporaneous Preparation of Medications for Pediatric Patients. *J Pharm Technol* 1992;8:158-61.
- 35 - ZenK KE. Challenges in providing pharmaceutical care to pediatric patients. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:688-94.
- 36 - Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:674-6.
- 37 - Paediatric Pharmacopoeia. Royal Children's Hospital Melbourne and Leicester Royal Infirmary Children's Hospital: WB Saunders Company Ltd; 1998.
- 38 - Fernandez M, Atienza J. Formulación en Farmácia Pediátrica. Sevilha: AEF2; 2002.
- 39 - Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 11^o ed. Lexi-Comp Inc.;2004-5.

- 40 - Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico, que altera o Regulamento (CE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004.
- 41 - Regulamento (CE) nº 1902/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico, que altera o Regulamento (CE) nº 1901/2006.
- 42 - Botstein P. Needs and New Policies for Medicines for Children: The FDA, United States Incentives, and International Doings. *Drug Inf J* 2000;34:203-5.
- 43 - Shacter E, DeSantis P. Labelling of Drug and Biologic Products for Pediatric Use. *Drug Inf J* 1998;32:299-303.
- 44 - Nahata M. New Regulations for Pediatric Labeling of Prescription Drugs. *Ann Pharmacother* 1996;30:1032-3.
- 45 - Roberts R, Maldonado S. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Pediatric Plan and New Regulations. *Drug Inf J* 1996;30:1125-7.
- 46 - Formulário Galénico Português. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento — Associação Nacional das Farmácias; 2001-2005.
- 47 - Berman W Jr, Whitman V, Marks KH, Friedman Z, Maisels MJ, Musselman J. Inadvertent overadministration of digoxin to low birthweight infants. *J Pediatr* 1978;92:1024-5.
- 48 - Zenk KE, Anderson S. Improving the accuracy of mini-volume injections. *Infusion* 1982;6:7-11.

Correspondência:

Prof. Carlos Maurício Barbosa
Faculdade de Farmácia
Universidade do Porto
Rua Aníbal Cunha, 164
4050-047 Porto

e-mail: Mauricio.Barbosa@ff.up.pt