

Medicamentos em crianças

**Janaína Lopes Domingos, Patrícia Medeiros-Souza,
Celeste Aida Nogueira Silveira, Luciane Cruz Lopes**

A prescrição pediátrica deve ser minuciosa, levando em conta aspectos específicos desta população, tipos de formas farmacêuticas e formulações comercialmente disponíveis, dose e indicação clínica com provas de segurança e eficácia. É tarefa difícil de ser cumprida considerando as insuficientes provas que apoiam o uso de medicamentos em crianças¹. Ainda nos dias de hoje isso mostra os riscos a que esta população está submetido. A aprovação de medicamentos para uso em crianças por órgãos reguladores está mais influenciada por considerações comerciais do que clínicas². Isso resulta em uso de medicamentos não licenciados e prescrição de uso não autorizados (*off label*). Em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, doses e formulações¹.

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança). Assim, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas da criança, de acordo com seu período de desenvolvimento, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco³.

As características fisiológicas têm variedade, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na função de cada órgão⁴. Durante as fases de crescimento (ver Quadro 1), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis⁵.

Quadro 1. Fases de desenvolvimento do ser humano

FASE	IDADE
Pré-natal	0-9 meses
Embrionária, de organogênese	0-3 meses
Fetal	3-9 meses
Inicial	3-6 meses
Terminal	6-9 meses
Natal ou perinatal ou intranatal	
Pós-natal	
Infância	0-12 anos
Recém-nascido	0-28 dias
Lactente	0-2 anos
Pré-escolar	2-7 anos
Escolar	7-10 anos
Adolescência	10-20 anos
Pré-puberal	12-14 a 14-16 anos
Pós-puberal	18 a 20 anos

Fonte: SILVA, 2006

A simples extrapolação de doses para crianças com base apenas em peso corporal, área de superfície corporal ou idade pode trazer consequências drásticas. Assim, eficácia e segurança da farmacoterapia nesta fase inicial da vida

requerem compreensão completa do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos⁶.

O espectro dessa variedade fisiológica se estende desde crianças que nasceram com menos de 36 semanas, que têm imaturidade anatômica e funcional dos órgãos envolvidos nos processos farmacocinéticos, até as que têm mais de oito anos de idade e os adolescentes, em que composição e função dos órgãos aproximam-se dos adultos jovens⁴.

Aspectos farmacocinéticos em crianças

Absorção

Existe mudança no pH gástrico de modo que pode haver alteração na biodisponibilidade dos medicamentos⁷. Logo depois do nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro depois do parto, decresce para 3 em 48 horas e nas 24 horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subsequentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos 2 anos de idade. Estas mudanças de pH não são observadas em prematuros. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros 14 dias de vida³. O pH intraluminal pode afetar diretamente o equilíbrio e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando na sua absorção⁴. De acordo com a idade da criança, quanto maior o pH gástrico, maior o grau de ionização do medicamento, e menor a biodisponibilidade⁴. A repercussão clínica é a de que o medicamento administrado por via oral em crianças tem a sua concentração diminuída e pode ser necessário um aumento da dose para manter a atividade terapêutica⁷.

Esvaziamento gástrico e motilidade intestinal também apresentam alterações na fase inicial da vida. O esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de 6 a 8 horas no primeiro ou segundo dia de vida. Fármacos absorvidos primariamente no estômago podem ter maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter absorção retardada. O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida³. Em razão do aumento do tempo de esvaziamento gástrico, a concentração dos fármacos administrados até os 8 meses pode diminuir. Deve-se, portanto, observar se a ação farmacológica do medicamento está sendo satisfatória⁷.

Em recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e lento, ocorrendo aumento do tempo de absorção. Logo, doses usuais podem tornar-se tóxicas. Ao contrário, na vigência de diarreia, o peristaltismo aumentado tende a diminuir o grau de absorção⁸. Depois do nascimento, os alimentos estimulam a motilidade gastrointestinal⁹ que amadurece durante a primeira infância⁴. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo na absorção intestinal de fármacos e nas funções biliar e pancreática³. Deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilidade ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções se dá rapidamente no período pós-natal⁹.

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos³. Levando-se em consideração que a absorção é o processo do fármaco até a corrente sanguínea e que o fluxo sanguíneo está diminuído no músculo esquelético, o fármaco leva mais tempo para começar a exercer ação farmacológica devendo esta via ser utilizada quando não houver outra opção terapêutica⁷.

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, quando há maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação

entre superfície corporal total e peso corpóreo⁴. Quando o medicamento é administrado por via cutânea não se tem ideia da dose que foi administrada. Por causa de o estrato córneo ser mais fino e a pele mais hidratada que a do adulto, a penetração do fármaco é maior podendo haver ação sistêmica e desta forma a ocorrer toxicidade. Caso haja a administração simultânea de medicamentos por via oral e tópica pode resultar em um sinergismo de efeito adverso e consequente intoxicação. Preferentemente devem ser utilizadas na pele formas farmacêuticas mais oclusivas como o gel no lugar de formas mais lipossolúveis como o creme e a emulsão pretendendo-se menor penetração do medicamento⁷.

A absorção retal não é tão acentuada. Há maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos bebês, podendo haver expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção⁴. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças³. A absorção dos medicamentos via retal é irregular e consequentemente não há como mensurar a ação farmacológica bem como o efeito adverso⁷.

Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea⁴. A observação clínica em função da composição corpórea pela faixa etária é importante na administração dos fármacos⁷. No recém-nascido, a quantidade total de água está em torno de 78% do peso corporal, a água extracelular é de 45%, e a intracelular corresponde a 34%. Na criança, esses valores são, respectivamente, 60%, 27% e 35%. No adulto, os mesmos parâmetros correspondem a 58%, 17% e 40%, respectivamente¹⁰.

Em razão da maior concentração de água no recém-nascido que vai diminuindo até chegar a fase adulta, deve-se administrar fármacos mais lipossolúveis do que hidrossolúveis. Caso administre-se fármacos hidrossolúveis o efeito farmacológico pode ser mascarado e havendo a administração de dose adicional, o medicamento que se dissolveu na água vai sendo liberado paulatinamente no sangue podendo causar toxicidade. Isso poderia ser resumido da seguinte forma: diminuição da efetividade, pois o fármaco ficou no espaço corpóreo aquoso e a administração de dose aditiva causando toxicidade¹¹. Como muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativo para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis⁸.

No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15%⁹. O teor reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e o aumento de bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação⁴.

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de 4 meses e crianças com um ano de idade tem proporções distintas de gordura: respectivamente cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal. Essa variedade pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis^{8,9}.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e permite, consequentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central⁵. Haverá maior permeabilidade para fármacos mais lipossolúveis. Além da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica em recém-nascidos, há preocupação com a maior susceptibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, entre eles os analgésicos¹².

Biotransformação

A biotransformação é processo farmacocinético que favorece a excreção renal de fármacos, pois transforma substâncias apolares em substâncias polares ou ionizadas. Esta biotransformação pode ocorrer em duas fases: fase 1 pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), em que ocorrem reações de óxido-redução, hidrólise modificando a molécula do fármaco e fase 2, de conjugação quando moléculas são acrescentadas às do fármaco. Não necessariamente todo medicamento precisa ser biotransformado nas duas fases. O metabolismo hepático tem alterações de acordo com a idade da criança⁶. Importante é a observação da farmacocinética de acordo com a faixa etária para saber se a criança já está com o sistema formado para excreção do medicamento. O prescritor deve consultar a farmacocinética do medicamento da criança e verificar se as isoenzimas envolvidas estão formadas e a faixa etária necessária para a administração do mesmo para que não ocorra a toxicidade.¹¹ As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) apresentam mudanças específicas⁴. Logo, o metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida (a concentração de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos)¹³. Como consequência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como, por exemplo, a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol⁴. Com a maturação das enzimas, o fluxo sanguíneo hepático, os sistemas de transporte hepático e a capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia³.

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Há constatação de baixos graus de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicoronidase aumenta até 3 anos de idade⁴.

Além das isoformas enzimáticas de CYP, também são de grande relevância as enzimas carboxilesterases (HCE). As carboxilesterases são expressas em proporções diferentes nas faixas etárias. As crianças apresentam uma expressão 4 vezes menor do que os adultos e os fetos 10 vezes menor do que os adultos. A expressão da HCE aumenta com a idade¹⁴ e esta grande variedade entre os diferentes grupos etários tem uma grande importância farmacológica e implicações toxicológicas, principalmente em relação a alterações farmacocinéticas.¹⁴

No recém-nascido, a secreção biliar, indispensável para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta¹³.

Excreção

A excreção dos medicamentos também deve levar em consideração o desenvolvimento da criança¹¹. Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos⁹. A maturação da função renal começa durante a organogênese fetal e se completa no início da infância. A nefrogênese ocorre a partir de nove semanas de gravidez e se completa na 36ª semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intra-renal⁴. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubulares e glomerulares dos rins. Depois do nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida⁹.

Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta o índice de filtração glomerular pelo maior fluxo sanguíneo renal³. A excreção nestas duas primeiras semanas é mais rápida¹¹. Em prematuros, o índice de filtração glomerular é menor nas duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para se estimar a capacidade de eliminação renal em prematuros⁹. Em prematuros, devido a inca-

pacidade de excretar os medicamentos nestas duas semanas de vida, pode haver a necessidade de redução de dose de acordo com a depuração de creatinina¹¹.

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros⁹. A maturação desta função leva aproximadamente um ano, e o desenvolvimento completo se dá em torno de três anos de idade. A excreção de sódio em neonatos prematuros parece ser inversa à idade de gravidez, possivelmente pela imaturidade tubular³. Como a função tubular só está completa aos 3 anos de idade, deve-se dar preferência para medicamentos que não tenham excreção renal até esta idade. Caso não seja possível, realizar monitoria de teores séricos dos eletrólitos e dos medicamentos para diminuir o risco de toxicidade¹¹.

Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores baixos do pH da urina, em relação aos do adulto, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos e portanto diminuir sua excreção final⁹. A concentração sérica destes medicamentos pode aumentar causando assim toxicidade¹¹.

Aspectos farmacodinâmicos em crianças

As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e adultos ainda não foram exploradas de modo detalhado. Crianças, em franco desenvolvimento e crescimento, acabam sendo mais susceptíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das tetraciclina na formação dentária e das fluoroquinolonas na cartilagem de crescimento¹¹.

Doses para crianças

Não há consenso em relação à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade³, devendo ser individuais, embora em muitas bulas de medicamentos o produtor indique doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança¹¹. Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 kg a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose recomendada para adultos. A dose máxima calculada não deve superar a do adulto. Em algumas situações, especialmente quando o medicamento é novo, pode-se calcular a dose da criança em relação à do adulto, utilizando-se valores e fórmulas apresentadas nos Quadros 2, 3 e 4^{15,16}. Porém, se ainda não há doses para crianças, muito provavelmente esse medicamento ainda não foi testado suficientemente, necessitando indicação e monitoria ainda mais criteriosos¹¹. Logo, os cálculos individuais são meras aproximações.

A utilização da superfície corporal baseia-se no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso se altera inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Assim, a dose do medicamento é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m²/dia¹¹.

Quando a idade é levada em conta para cálculo de dose, usa-se a regra de Law. Alguns fármacos indicados em crianças têm restrição por idade (ver Quadro 5)¹⁷.

Outro aspecto a considerar é a medição da posologia de medicamentos por meio de utensílios domésticos. Há variedade de quantidade e volume contidos em diferentes colheres, copos e outros recipientes. Assim, é preferível escolher produtos comerciais que contêm suas próprias medidas com nítida calibragem¹¹.

Quadro 2. Fatores para cálculo estimado da superfície corporal em crianças (Adaptado de Burg¹⁵).

Peso (kg)	Fator 1	Fator 2
0-5	0,05	0,05
5-10	0,04	0,10
10-20	0,03	0,20
20-40	0,02	0,40

Superfície corporal = peso x fator 1 x fator 2

Quadro 3. Determinação da posologia com base na área de superfície corporal (Adaptado de Koren¹⁶).

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m ²)	Porcentagem da dose aproximada do adulto (%)
3	Recém-nascido	0,20	12
6	3 meses	0,30	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,80	48
30	9 anos	1,00	60
40	12 anos	1,30	78
50	14 anos	1,50	90
60	Adulto	1,70	102
70	Adulto	1,73	103

Por exemplo: se a dose de um adulto de 70 kg for 1 mg/kg, a dose para lactente de três meses deve ser de aproximadamente 2 mg/kg (18% de 70 mg/6 kg).

Quadro 4. Regras e fórmulas para cálculo de dose com base no peso do paciente¹²

Nome da regra ou fórmula	Particularidade da regra	Fórmula
Regra de Clark	Peso corporal < 30 kg	$DP = \frac{DA \times \text{peso da criança (kg)}}{70 \text{ kg}}$
Regra de Law	< de 1 ano de idade	$DP = \frac{\text{idade da criança (meses)} \times DA}{150}$
Fórmula de Young	1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{\text{idade da criança (anos)} \times DA}{(\text{idade da criança} + 12)}$

DP = dose pediátrica; DA = dose do adulto já estabelecida

Formulações para crianças: orientações e cuidados

A avaliação dos excipientes utilizados nas formulações pediátricas é importante ao se considerar que os excipientes podem reagir com o princípio ativo. A prescrição adequada de um medicamento para uso infantil deve considerar a eficácia e efetividade do tratamento levando em consideração as modificações fisiológicas¹¹. Os excipientes podem não ser componentes inertes na formulação pediátrica, e assim podem causar reações adversas ao interagir com o(s) fármaco(s)^{18, 19, 20, 21}.

Para uso oral

A palatabilidade das formas farmacêuticas líquidas é importante por favorecer a adesão ao tratamento¹¹.

Formulação como elixir que contém álcool como adjuvante é desaconselhada para crianças. Mesmo que a concentração alcoólica seja pequena, desconhece-se a capacidade prática de metabolismo do álcool em crianças. A farmacocinética do etanol em crianças não está estabelecida devendo haver precaução quanto à sua utilização em formulações pediátricas^{23, 24}. O etanol não pode ser considerado apenas um solvente. É um substrato farmacologicamente ativo, algumas vezes encontrado em doses subterapêuticas ou subtóxicas em formulações pediátricas^{22, 23}. Os efeitos indesejáveis do uso de preparações contendo álcool podem ser intoxicações com dose excessiva acidental e toxicidade associada ao uso contínuo, quando há exposição passiva e desnecessária^{23, 24}.

No Brasil, desde 2001 a presença do etanol está proibida nos estimulantes de apetite e crescimento, fortificantes, tônicos, complementos de ferro e fósforo. Além disso, polivitamínicos de uso pediátrico devem ter concentração máxima de etanol de 0,5% e as rotulações de bulas devem conter o alerta: Contém 0,5% de etanol^{26, 27}. Os polivitamínicos são as únicas formulações até o momento com esta precaução³⁶.

O propilenoglicol é geralmente usado na concentração de 10% a 25% em soluções orais, como solvente. Em geral, estima-se que tenha um terço da toxicidade do etanol³³. O tempo de meia-vida deste álcool no neonato é de 16,9 horas, mais de três vezes maior que no adulto (5 horas), aumentando a probabilidade de intoxicação do neonato com esse excipiente, como depressão do SNC^{24, 25, 28}. A diarreia (pelo efeito osmótico)^{24, 25, 28}, ototoxicidade, efeitos cardiovasculares, acidose láctica e insuficiência renal são outros efeitos adversos que este álcool pode causar^{24, 25, 28, 29}. Produtos contendo concentrações elevadas de propilenoglicol não devem ser administrados em crianças antes dos 4 anos de idade, pois o metabolismo pela via metabólica da álcool desidrogenase é limitada, podendo haver acúmulo deste álcool no organismo²⁴.

Edulcorantes são outros adjuvantes frequentemente utilizados para tornar mais palatáveis as formulações orais para crianças. Estudo de formulações pediátricas comercializadas na Índia¹⁸ avaliou 449 xaropes em apresentações pediátricas (incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários) mostrando que 82% deles continham açúcar, o que contraindica seu uso em crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias. Aspartamo como adoçante também aparece em preparações pediátricas³⁰. Mostrou potência carcinogênica em ratos, na dose diária equivalente à utilizada em seres humanos³⁰. Grávidas não devem consumir esse adoçante que pode passar diretamente para o feto, com risco de má-formação cerebral. A placenta pode concentrar a fenilalanina presente no adoçante, causando fenilcetonúria em indivíduos que têm deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase²⁵.

Com a intenção de mascarar o sabor do fármaco, os adoçantes sacarina e ciclamato de sódio são geralmente utilizados em combinação, em razão de um possível efeito sinérgico, o que reduz a quantidade de sacarina e diminui seu sabor residual²⁵. Foram considerados seguros, e os efeitos adversos mais comuns relacionados a estes adoçantes são reações de hipersensibilidade, como prurido, urticária, eczema e fotossensibilidade^{25, 28}. Outros efeitos relacionados à sacarina incluem sibilos, náuseas, diarreia, taquicardia e dores de cabeça³⁷. Entre as reações adversas relacionadas à sacarina, observou-se sensibilidade cruzada com sulfonamidas e, portanto a utilização deste adoçante é contraindicada em crianças com alergia a sulfas²⁸. Pela falta de dados consistentes sobre a toxicidade da sacarina, a Associação Médica Americana recomendou limitar seu uso em crianças com menos de 2 anos de idade²⁸. Em um estudo do metabolismo

do ciclamato de sódio em humanos, com duração de 13 semanas, foi demonstrada baixa toxicidade deste edulcorante, porém constatou-se que o ciclamato é transformado pela microbiota intestinal ciclohexamina³¹. Este composto foi associado a toxicidade testicular em animais³¹. Foi comprovado que o ciclamato aumentou a incidência de tumores de bexiga em ratos machos quando administrado com uma dieta com alta concentração de sal sódico em associação com sacarina sódica. Ciclamato e sacarina possuem altas concentrações de sódio e sua utilização em alimentos foi reduzida pela Anvisa, em 2008, pela resolução RDC/Anvisa n° 18/2008, ao considerar que a elevada ingestão de sódio pode levar a doenças como hipertensão e catarata³².

As concentrações de sacarose em formulações líquidas variam entre 50% e 67%³³. Estas preparações são contraindicadas em crianças diabéticas e devem ser evitadas por aquelas com intolerância hereditária à frutose,^{24, 25} uma vez que podem apresentar flatulência e diarreia³¹. Estas formulações têm potência cariogênica e erosiva^{18, 24, 25, 33, 34}. Por esta razão, seu uso em formulações farmacêuticas orais está diminuído³³. Na escolha de medicamentos para uso prolongado deve-se dar preferência àqueles sem açúcar na sua formulação¹⁸.

O sorbitol é utilizado em soluções orais na concentração de 20% a 35% e em suspensões orais em até 70%. Pelo fato de ser melhor tolerado por diabéticos que a sacarose, é preferido em formulações sem açúcar, sendo considerado não-cariogênico^{24, 25}. Os efeitos adversos mais associados ao sorbitol incluem diarreia osmótica, flatulência e dor abdominal, prejudicando a absorção do princípio ativo do medicamento^{18, 24, 25}. Uma vez que é metabolizado a frutose, está contraindicado em pacientes com intolerância hereditária à frutose e com hipoglicemia, podendo causar lesão hepática e coma²⁴. A ingestão de grandes quantidades de sorbitol (>20 g/dia em adultos) deve ser evitada²⁵.

Os sulfitos são usados como antioxidantes nas concentrações de 0,01% a 1%. A ingestão pode resultar em irritação gástrica pela liberação de ácido. A ingestão de grandes quantidades pode causar cólica, diarreia, distúrbios circulatórios, depressão do SNC e morte²⁵. Apesar do amplo uso, foram associados a efeitos adversos graves relacionados à hipersensibilidade (broncoespasmo e anafilaxia)^{21, 25}, particularmente em crianças com doenças do aparelho respiratório²⁸. Os sinais e sintomas informados com maior frequência foram sibilos, dispneia, e sensação de compressão torácica. Os sulfitos foram associados também à etiologia da rinite persistente e urticária crônica, reações não imunológicas anafilactoides e hipotensão, com perda de consciência^{18, 19, 28}. Estima-se que 5% a 10% dos asmáticos sejam alérgicos a este antioxidante, embora esses efeitos também possam ocorrer em não-asmáticos sem história de alergia²⁵. A incidência de sensibilidade ao sulfito parece aumentar com a idade, em crianças asmáticas²⁸.

O benzoato de sódio é usado na concentração de 0,02% a 0,5% e o ácido benzoico de 0,01% a 0,15%²⁵. Os efeitos adversos mais comuns ocorrem na administração via parenteral (síndrome respiratória), mas também podem ocorrer via oral, sendo contraindicados em neonatos, por causa da imaturidade metabólica, podendo causar toxicidade²⁴. Outros efeitos adversos incluem anafilaxia, urticária e angioedema em indivíduos com intolerância a salicilatos²⁵. Devem ser evitados em fórmulas para crianças²⁵ de até 3 anos^{18, 25}.

Corantes também são empregados em formulações para crianças. Amarelo de tartrazina, por exemplo, tem estrutura química semelhante à de salicilatos, benzoatos e indometacina, propiciando reações alérgicas cruzadas com esses fármacos¹⁸. Em geral, corantes devem ser evitados em fórmulas farmacêuticas, já que muitos foram associados com hipersensibilidade e atividade hipercinética, em crianças^{24, 25, 28}. O amarelo de tartrazina pode ocasionar hipercinesia em pessoas com diagnóstico de hiperatividade^{18, 28, 35}. De acordo com a Resolução da Anvisa, RDC n° 137, de 2003, os produtos contendo o excipiente corante ama-

relo de tartrazina (FDC n° 5) em suas formulações devem apresentar na bula e rotulação de embalagens secundárias a advertência: “Este produto contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico”³⁷. A utilização do corante amarelo crepúsculo foi associada a reações anafilactoides, angioedema, choque anafilático, vasculite, intolerância gastrointestinal, com dor abdominal, vômitos e indigestão^{21, 28} e púrpura, podendo haver reação cruzada entre o amarelo crepúsculo, paracetamol, ácido acetilsalicílico, benzoato de sódio e outros corantes. Pacientes com a tríade clássica de reação ao ácido acetilsalicílico: asma, urticária e rinite, ou reações anafilactoides também podem desenvolver reações similares a outros corantes, que não a tartrazina, como eritrosina, *ponceau*, amarelo crepúsculo e vermelho n° 40²⁸.

Para uso injetável

A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial por causa do pequeno calibre das veias, presença de maior camada adiposa e emprego de pequenos volumes (expondo a erros de diluição)³⁷.

Os excipientes presentes em algumas das formulações intravenosas podem causar diversos efeitos adversos. Há relatos de hiperosmolaridade resultante da administração intravenosa de preparação de multivitamínicos contendo propilenoglicol³⁸. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em neonatos em razão de função renal imatura.

Preparações injetáveis contendo álcool benzílico têm sido relacionadas à ocorrência de síndrome respiratória em prematuros e crianças. Possivelmente, seu metabólito promove acidose metabólica o que aumenta a hemorragia intraventricular e consequente mortalidade³⁸.

Para uso tópico

A aplicação cutânea de alguns fármacos, pela maior permeabilidade da pele infantil, pode gerar efeitos sistêmicos, principalmente sob curativos oclusivos ou por tempo prolongado ou ainda em grandes extensões de pele. É o caso do emprego de corticosteroides tópicos. Deve-se ter cautela também em relação a formulações iodadas, vaselina salicilada, cânfora, mercúrio e hexaclorofeno³⁷.

Interações de medicamentos e alimentos

É relevante avaliar essa interação em crianças, quando a aceitação do medicamento é por vezes difícil, obrigando os responsáveis a misturar o medicamento com alimentos para melhorar a aceitação. A interação pode anular ou dar potência ao efeito do medicamento em uso, sendo dado de conhecimento indispensável¹¹.

Adesão a tratamento

Costuma ser mais difícil obter adesão a tratamento em paciente pediátrico, pois depende de compreensão e esforço de pais e responsáveis. Além disso, perdas são frequentes quando a criança não deglute adequadamente¹¹.

Referências

1. MARCOVITCH, H. Safer prescribing for children. *BMJ*, London, v. 331, p. 646-647, 2005.
2. HILL, P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 90, p. 17-18, 2005.
3. BARTELINK, I. H.; RADEMAKER, C. M. A.; SCHOBEN, A. F. A. M. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, Nova Zelândia, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.

4. KEARNS, G. L.; ABDEL-RAHMAN, S. M.; ALANDER, S. W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.*, London, v. 349, p. 1157-1167, 2003.
5. SILVA, P. *Farmacologia básica e clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 1186-96.
6. JOHNSON, T. N. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*, Limerick, Irlanda, v.192, p. 37-48, 2003.
7. FUCHS, F. D. Farmacocinética Clínica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
8. KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
9. ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, [S.l.], v. 55, p. 667-686, 2003.
10. LABAUNE, J. P. *Farmacocinética*. São Paulo: Andrei, 1993. 200 p.
11. MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 942-948.
12. SIMONS, A. B.; TIBBOEL, D. Pain perception development and maturation. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, [S.l.], v. 11, p. 227-231, 2006.
13. PIÑEIRO-CARRERO, V. M.; PIÑEIRO, E. O. Liver. *Pediatrics*, [S.l.], v. 113, p.1097-1106, 2004.
14. YANG, D.; PEARCE, R. E.; WANG, X. et al. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: Ontogenic expression inter-individual variability and differential hydrolyses of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin. *Biochem. Pharmacol.*, New York, v. 77, p. 238-247, 2009.
15. BURG, F. D.; BOURRET, J. A. *Current pediatric drugs*. Philadelphia: Saunders, 1994. p. 135.
16. KOREN, G. Aspectos especiais de farmacologia perinatal e pediátrica. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 889-898.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO model list of essential medicines for children*. First List, Oct. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
18. BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, Rio de Janeiro, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006.
19. PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, Pavia, Italia, v. 58, p. 541-550, 2002.
20. HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 73-85.
21. NAPKE, E.; STEVENS, D. G. H. Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v. 131, p.1449-452, 1984.
22. LITTLE, H. J. Alcohol is a drug: a cautionary note on its use as a drug solvent. *Psychopharmacology*, [S.l.], v. 171, p. 234-235, 2004.
23. FIOCCHI, A.; RIVA, E.; GIOVANNINI, M. Ethanol in medicines and other products intended for children: commentary on a medical paradox. *Nutr. Res.*, Tarrytown, NY, US, v. 19, n. 3, p. 373-379, 1999.
24. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population*. London: European Medicines Agency, 2006. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>. Acesso em: 1 nov. 2008.

25. ROWE, R. C. (Ed.). *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. ed. Pharmaceutical Press, 2000. p. 7-9, 38-413, 146-153, 340-344, 392-398, 454-459, 471-473, 485-486, 490-492, 515-518, 539 – 543.
26. BRASIL Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE Nº 543 de 19 de abril de 2001 Determina a imediata proibição da presença do etanol na composição dos referidos medicamentos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 20 de abril 2001.
27. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE Nº 1 de 25 de janeiro de 2002 Mantém a proibição da presença de etanol em todos os produtos fortificantes, estimulantes de apetite e crescimento, e complementos de ferro conforme disposto na Resolução RE nº543/01 e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 28 de janeiro de 2002.
28. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Drugs. “Inactive” ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics*, [S.l.], v. 99, p. 268-278, 1997.
29. YORGIN, P. D.; THEODOROU, A. A.; AL-UZRI, A. et al. Propylene glycol-induced proximal renal tubular cell injury. *Am. J. Kidney Dis.*, New York, v. 30, n. 1, p. 134-139, 1997.
30. SOFFRITTI, M. et al. Life-span Exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ. Health Perspect.*, Research Triangle Park, NC, US, v. 115, n. 9, p. 1293-97, 2007.
31. RENWICK, A. G.; THOMPSON, J. P.; O'SHAUGHNESSY, M. The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, [S.l.], v. 196, n. 3, p. 367-380, 2004.
32. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 18 de 24 de março de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 25 de março 2008.
33. PERES, K. G.; OLIVEIRA, C. T.; PERES, M. A. Sugar content in liquid oral medicines for children. *Rev. Saude Publica.*, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 486-489, 2005.
34. NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L. C. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Ciênc. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p.1295-1300, 2007.
35. ELHKIM, M. O.; HÉRAUD, F.; BEMRAH, N. et al. New considerations regarding the risk assessment on Tartrazine An update toxicological assessment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 308-316, 2007.
36. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC nº 137, de 29 de maio de 2003. Autoriza, apenas, o registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos, só se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília DF, 22 de junho 2003.
37. AUTRET-LECA, E.; BENSOUA-GRIMALDI, L.; LE GUELLEC, C. et al. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. *Arch. Pédiatr.*, Paris, v. 13, p. 181–185, 2006.
38. GIACOIA, G. P.; MATTISON, D. R. Selected Proceedings of the NICHD/FDA newborn drug development initiative: Part II. *Clin. Ther.*, Princeton, NJ, US, v. 27 n. 6, p. 796-813, 2005.