

## FÁRMACOS EM CRIANÇAS

Eryck Liberato, Patrícia Medeiros Souza,  
Celeste Aída Nogueira Silveira e Luciane Cruz Lopes

A prescrição pediátrica deve ser precisa, segura e eficaz. Isso pode ser difícil porque não há suficientes evidências para embasá-la, o que pode acarretar risco para a criança. A aprovação por órgãos reguladores é mais influenciada por considerações comerciais do que clínicas<sup>1</sup>. Isso resulta em uso de medicamentos não licenciados e prescrição *off label*. Em geral, pediatras, médicos gerais e outros provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações<sup>2</sup>.

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 fármaco<sup>3</sup>.

As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão<sup>4</sup>. Durante as fases de crescimento (ver Quadro 3), as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis<sup>5</sup>.

### Quadro 3. Fases de desenvolvimento do ser humano

FASE	IDADE
Pré-natal	0-9 meses
Embrionária 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	10 a 12-14 anos
Puberal	12-14 a 14-16 anos
Pós-puberal	18 a 20 anos

A simples extrapolação de doses de adultos para crianças – baseada apenas em peso corporal, área de superfície corporal ou idade – pode trazer conseqüências drásticas. Assim, eficácia e segurança da farmacoterapia nesta fase inicial da vida requerem compreensão completa do desenvolvimento biológico humano e da ontogênese dos processos farmacocinéticos<sup>6</sup>.

O espectro dessas variações se estende desde crianças que nasceram com menos de 36 semanas, tendo 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 das dos adultos jovens<sup>4</sup>.

### Aspectos farmacocinéticos em crianças

#### *Absorção*

Logo após o nascimento, o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro após o parto, decresce para três dentro de quarenta e oito horas e nas vinte e quatro horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subseqüentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos dois anos de idade. Estas variações de pH não são observadas em prematuros. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros quatorze dias de vida<sup>3</sup>. O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção<sup>4</sup>.

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 sofrer maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter efeito retardado. O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida<sup>3</sup>.

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 absorção<sup>7</sup>. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade gastrintestinal<sup>8</sup> que amadurece durante a primeira infância<sup>4</sup>. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo com absorção intestinal de fármacos e funções biliar e pancreática<sup>3</sup>. Deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções se dá rapidamente no período pós-natal<sup>8</sup>.

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-nascidos<sup>3</sup>.

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo<sup>4</sup>.

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 absorção<sup>4</sup>. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças<sup>3</sup>.

#### *Distribuição*

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea<sup>4</sup>. 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%, respectivamente<sup>9</sup>. 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 significativa para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis<sup>7</sup>.

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. 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%<sup>8</sup>. O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e aumento em 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 eliminação<sup>4</sup>.

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quadro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal, respectivamente<sup>7,8</sup>. Essa variação pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita, conseqüentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central<sup>5</sup>. Haverá maior permeabilidade para fármacos mais lipossolúveis. Além da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica em recém-nascidos, há preocupação com a maior suscetibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, dentre eles os analgésicos<sup>10</sup>.

#### *Biotransformação*

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança<sup>6</sup>. As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) sofrem mudanças específicas<sup>4</sup>. As isoformas do citocromo P.450 (CYP) seguem três padrões gerais: expressa pelo fígado fetal e ativa para substratos endógenos (CYP3A7); expressas horas após o nascimento (CYP2D6 e CYP2E1); expressas mais tarde no desenvolvimento neonatal (CYP1A2, CYP2C e CYP3A4). CYP1A2 é a última isoforma a ser expressa no fígado humano. A CYP3A4 parece ter regulação tanto no fígado como nos enterócitos<sup>6</sup>. Outras enzimas também demonstram possuir padrões específicos de regulação durante o desenvolvimento<sup>6</sup>. 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)<sup>11</sup>. Como conseqüência, 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 cloranfenicol<sup>4</sup>. Após maturação das enzimas, fluxo sanguíneo hepático, sistemas de transporte hepático e capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia<sup>3</sup>.

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Há relato de baixos níveis de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até três anos de idade<sup>4</sup>.

No recém-nascido, a secreção biliar, essencial para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta<sup>11</sup>.

#### *Excreção*

Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos<sup>8</sup>. 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 trigésima-sexta semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intra-renal<sup>4</sup>. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubular e glomerular dos rins. Após o nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida<sup>8</sup>.

Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta a taxa de filtração glomerular devido a maior fluxo sanguíneo renal<sup>3</sup>. Em prematuros, há valores mais baixos

de filtração glomerular e mais lento de desenvolvimento durante as primeiras duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para a estimativa da capacidade de eliminação renal em prematuros<sup>8</sup>.

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros<sup>8</sup>. 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 gestacional, possivelmente devido à imaturidade tubular<sup>3</sup>.

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<sup>8</sup>.

### 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 suscetíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das tetraciclina na formação dentária e das fluoroquinolonas na cartilagem de crescimento<sup>12</sup>.

### Doses para crianças

Não há consenso relativo à determinação da posologia em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade,<sup>3</sup> devendo ser individualizados, embora em muitas bulas de medicamentos o fabricante coloque doses de acordo com peso ou faixa etária. Esse cuidado é tanto mais importante, quanto menor for a idade da criança<sup>12</sup>. Os reajustes de dose são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg. Além desse peso, utiliza-se a dose preconizada 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 função da do adulto, utilizando-se valores e fórmulas apresentadas nos Quadros 4, 5 e 6<sup>13, 14</sup>. Porém, se ainda não há doses para crianças, muito provavelmente esse medicamento ainda não foi testado suficientemente, necessitando indicação e monitoramento ainda mais criteriosos<sup>12</sup>. Logo, os cálculos individualizados 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 varia 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/m<sup>2</sup>/dia<sup>12</sup>.

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 7)<sup>15</sup>.

Outro aspecto a considerar é a medição da dose de medicamentos por meio de utensílios domésticos. Há variabilidade de volume contidos em diferentes colheres, copos e outros recipientes. Assim, é preferível escolher preparados comerciais que contenham suas próprias medidas com visível calibragem<sup>12</sup>.

Quadro 4. Fatores para cálculo estimado da superfície corporal em crianças. (Adaptado de Burg<sup>13</sup>)

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 5. Determinação da posologia com base na área de superfície corporal. (Adaptado de Koren<sup>14</sup>)

Peso (kg)	Idade	Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )	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 1mg/kg, a dose para lactente de três meses deve ser de aproximadamente 2mg/kg (18% de 70 mg/6 kg).

Quadro 6. Regras e fórmulas para cálculo de dose com base no peso do paciente<sup>12</sup>

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

Quadro 7. Medicamentos com restrição por idade (Adaptado de WHO<sup>15</sup>)

MEDICAMENTO	RESTRIÇÃO
Atropina	só em maiores de 3 meses
Azitromicina	só em maiores de 6 meses
Benzoato de benzila	só em maiores de 2 anos
Cefazolina	só em maiores de 1 mês
Clorfeniramina	só em maiores de 1 ano
Clindamicina	só em maiores de 1 mês
Doxiciclina	só em maiores de 8 anos
Efavirenz	só em maiores de 3 anos
Fluoxetina	só em maiores de 8 anos
Ibuprofeno	só em maiores de 3 meses
Mefloquina	só em maiores de 3 meses
Penicilina procaína	só em maiores de 1 mês
Prometazina	só em maiores de 2 anos
Sulfadiazina de prata	só em maiores de 2 meses
Trimetoprima	só em maiores de 6 meses

### Formulações para crianças: orientações e cuidados

#### *Para uso oral*

Para crianças, especialmente de pouca idade, a palatabilidade das formas farmacêuticas líquidas é aspecto a considerar no sentido de facilitar a adesão ao tratamento.

Formulação como elixir que contém álcool como adjuvante é desaconselhada. Mesmo que o álcool esteja em pequena quantidade, desconhece-se quanto o fígado ainda imaturo pode metabolizá-lo.

Edulcorantes são outros adjuvantes freqüentemente utilizados para tornar mais palatáveis as formulações orais para crianças. Estudo<sup>16</sup> que avaliou 449 xaropes em apresentações pediátricas (incluindo antitussígenos, antimicrobianos, analgésicos, antieméticos e antiparasitários) mostrou que 82% deles continham açúcar, o que contra-indica seu uso em crianças diabéticas e favorece o aparecimento de cáries dentárias. Aspartame como adoçante também aparece em preparações pediátricas<sup>17</sup>. Mostrou potencial carcinogênico em ratos, na dose diária equivalente à utilizada em humanos<sup>17</sup>. Mulheres grávidas não devem consumir esse adoçante que pode passar diretamente para o feto, causando-lhe mal formação cerebral. A placenta pode concentrar a fenilalanina presente no adoçante, causando fenilcetonúria em indivíduos que têm deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase.

Corantes também são empregados em formulações para crianças. Amarelo de tartrazina, por exemplo, tem estrutura química semelhante à de salicilatos, benzoatos e indometacina, possibilitando reações alérgicas cruzadas com esses fármacos<sup>16</sup>. A Câmara Técnica de Alimentos da Anvisa e a Universidade Federal Fluminense estão avaliando evidências clínicas do potencial alergênico daquele corante. Os dados ainda não são conclusivos para que seja acrescentado aviso de precaução no rótulo<sup>18</sup>.



### *Para uso injetável*

A administração intravenosa de fármacos em recém-nascidos requer atenção especial devido a pequeno calibre das veias, presença de maior camada adiposa e emprego de pequenos volumes (expondo a erros de diluição)<sup>19</sup>.

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 propilenoglicol<sup>20</sup>. Propilenoglicol, álcool benzílico e polietilenoglicol causam toxicidade em neonatos devido à 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 conseqüente mortalidade<sup>20</sup>.

### *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 em grandes extensões de pele. É o caso do emprego de corticóides tópicos, por exemplo. Deve-se ter cautela também em relação a formulações iodadas, vaselina salicilica, cânfora, mercúrio e hexaclorofeno<sup>19</sup>.

## **Interações de medicamentos e alimentos**

É relevante avaliar essa interação em crianças, quando a aceitação do medicamento é por vezes dificultosa, obrigando os responsáveis a misturar o fármaco com alimentos para otimizar a aceitação. A interação pode anular ou potencializar o efeito do medicamento em uso, sendo dado de fundamental conhecimento<sup>12</sup>.

## **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 adequadamente<sup>12</sup>.

## **Referências**

1. Hill P. Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005; 90:17-8.
2. Marcovitch H. Safer prescribing for children. *BMJ* 2005; 331: 646-7.
3. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(11): 1077-97.
4. 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.
5. Silva P. *Farmacologia básica e clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:1186-96.
6. Johnson TN. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003; 192: 37-48.
7. Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
8. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 667-86.
9. Labaune J-P. *Farmacocinética*. São Paulo: Andrei; 1993. 200 p.
10. Simons AB, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11:227-31.
11. Piñeiro-Carrero VM, Piñeiro EO. Liver. *Pediatrics* 2004; 113; 1097-1106.

12. Mello ED. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004: 942-8.
13. Burg FD, Bourret JA. *Current pediatric drugs*. Philadelphia: Saunders; 1994:135.
14. Koren G. Aspectos especiais de farmacologia perinatal e pediátrica. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003: 889-98.
15. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children. First List, October 2007. [Cited 2008 Jan 10]. Available from: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
16. Balbani APS, Stelzer LB, Montovani JC. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72 (3):400-6.
17. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115(9):1293-97.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Informes Técnicos nº 30 de 24 de julho de 2007. Câmara Técnica de Alimentos. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/30\\_240707.htm](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/30_240707.htm)> .
19. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 2006; 13: 181-5.
20. Giacoia GP, Mattison DR. Selected Proceedings of the NICHD/FDA newborn drug development initiative: Part II. *Clin Ther* 2005; 27 (6):796-813.