



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LÍVIA ALINE DE ARAÚJO BATISTA

**MONITORIZAÇÃO DO USO CLÍNICO DE FORMULAÇÃO EXTEMPORÂNEA DE
CAPTOPRIL PREPARADA COM O VEÍCULO "GUTE"**

FORTALEZA

2014

LÍVIA ALINE DE ARAÚJO BATISTA

**MONITORIZAÇÃO DO USO CLÍNICO DE FORMULAÇÃO EXTEMPORÂNEA DE
CAPTOPRIL PREPARADA COM O VEÍCULO "GUTE"**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

B336m Batista, Lívia Aline de Araújo.
Monitorização do uso clínico de formulação extemporânea de captopril preparadas com o
veículo “Gute” / Lívia Aline de Araújo Batista. – 2014.
130 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2014.

Área de Concentração: Farmácia Clínica.

Orientação: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.

1. Química Farmacêutica. 2. Segurança. 3. Eficácia. I. Título.

CDD 615.40202

LÍVIA ALINE DE ARAÚJO BATISTA

**MONITORIZAÇÃO DO USO CLÍNICO DE FORMULAÇÃO EXTEMPORÂNEA DE
CAPTOPRIL PREPARADA COM O VEÍCULO "GUTE"**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Helena Lutécia Luna Coelho (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Soares Gondim
Departamento de Farmácia (UFC)

Dr^ª. Klebia Magalhães Pereira Castelo Branco
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho pela preocupação, ensinamentos e exemplo de dedicação.

Aos participantes da banca de examinadores, Profa Dra Ana Paula Soares Gondim principalmente pela contribuição metodológica e Dra Klebia Magalhães Pereira Castelo Branco, pelo tempo e valiosas colaborações e sugestões.

À farmacêutica Solange Cecília Cavalcante Dantas pelo suporte, apoio e solicitude não só comigo, mas também com minha colega de projeto, Marina Garruti a quem também sou imensamente grata pela parceria e ajuda em tantas vezes necessária.

Ao Prof. Said Gonçalves da Cruz Fonseca que sempre esteve disposto e interessado com a execução deste trabalho. Pela produção e disponibilização do Gute, além de orientações técnicas quanto sua estabilidade.

A todos os profissionais do Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes em especial à equipe de médicos, enfermeiros, auxiliares técnicos e administrativos da unidade de pediatria. Sem a ajuda e suporte dessa equipe este trabalho não seria possível. A equipe do Centro de Pesquisa, Farmácia e Arquivo Médico pela recepção e colaboração com a coleta de dados.

Agradecimento também às minhas amigas e colegas de pós-graduação Venúcia e Vanessa pela contribuição com a elaboração desta dissertação, amizade e apoio durante os momentos difíceis.

Ao meu parceiro e companheiro, Abreu Neto pelo carinho, atenção, suporte e por partilhar comigo todos estes momentos. Além do apoio quando mais precisei.

Aos meus pais, Gil e Miriam pela educação, suporte, e carinho sempre dados ao longo da minha vida.

À FUNCAP, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio que permitiu me dedicar exclusivamente a esse trabalho.

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

No Brasil, tal como em outros países, crianças hospitalizadas recebem medicamentos que não foram estudados nessa população nem desenvolvidos em formulações apropriadas à idade. Essa realidade condiciona o uso *off label* de medicamentos e o emprego de preparações extemporâneas, mais frequentes na terapia cardiovascular. Formulações líquidas de Captopril não são comercializadas atualmente no país e, por isso, comprimidos desenvolvidos para adultos necessitam ser transformados em formulações extemporâneas para serem administrados a pacientes pediátricos. De modo geral se utiliza água como veículo, com o risco de perda da estabilidade e conseqüente ineficácia terapêutica. Um veículo adequado deveria respeitar as características físico químicas dos ativos e não conter excipientes de risco para a criança, garantindo uma formulação estável, segura e eficaz. Neste trabalho foi avaliada a segurança e eficácia de formulação extemporânea de captopril veiculado em *Gute*, um veículo desenvolvido pelo grupo de pesquisa MeMeCri (Melhores Medicamentos para Crianças), da UFC, destinado ao uso infantil. Comparou-se a variação da Pressão Arterial Média (PAM) após a administração de formulação extemporânea de captopril preparada com *Gute* e com água, em crianças internadas em unidade de terapia intensiva cardiológica que haviam recebido prescrição do fármaco. Por questões éticas e de conveniência, o grupo controle, captopril em água, foi identificado retrospectivamente através de prontuários, enquanto que no grupo experimental, captopril em *Gute*, a avaliação foi prospectiva. Também foram registrados e comparados indicadores de eventos adversos nos dois grupos. Em ambos os grupos a redução da PAM com captopril foi estatisticamente significativa, porém no grupo *Gute* um número maior de crianças necessitou de ajuste de dose. Uma explicação mais provável seria o melhor controle dos procedimentos e maior fidedignidade dos dados do grupo *Gute versus* grupo Água, dado o caráter prospectivo do primeiro. Foram identificados episódios de hipotensão em ambos os grupos, sendo 6/43 no grupo água e 4/43 no grupo *Gute*. Foram detectados episódios de diarreia (4/43) no grupo *Gute*. Considerando as limitações do trabalho, considera-se que os resultados não são suficientes para garantir o uso seguro e eficaz do *Gute* em pacientes em condições críticas, fazendo-se necessário investigar a estabilidade das formulações obtidas e padronizar melhor as condições de uso do veículo.

Palavras-chave: Formulação extemporânea pediátrica. Segurança. Eficácia.

ABSTRACT

In Brazil, as in other countries, hospitalized children receive medications that have not been studied in this population and neither developed in age-appropriate formulations. This situation leads to off-label use of medicines and the use of extemporaneous preparations, more frequent in cardiovascular therapy. Liquid formulations of captopril are not currently marketed in the country, so tablets developed for adults must be transformed into extemporaneous formulations for administration to pediatric patients. Generally, water is used as the vehicle, with the risk of loss of stability and therapeutic ineffectiveness. A suitable vehicle should respect the physical and chemical characteristics of the actives and should not contain **potentially harmful** excipients for the child, ensuring a stable, safe and effective formulation. In this study we assessed the safety and efficacy of extemporaneous formulation of captopril incorporated in *Gute*, a vehicle developed by the research group MeMeCri (*Melhores Medicamentos para Crianças*), from UFC, intended for **pediatric use**. We compared the change in Mean Arterial Pressure (MAP) after administration of captopril extemporaneous formulation prepared with *Gute* and water in hospitalized children to which the drug was prescribed in cardiology intensive care unit. For convenience and ethical issues, the captopril in water control group was identified retrospectively through medical records, while the experimental group, captopril in *Gute*, was evaluated prospectively. Were also recorded and compared indicators of adverse events in both groups. Reduction in MAP with captopril was statistically significant in both groups, but *Gute* group in a larger number of children required dose adjustment. A probable explanation may be the best control of procedures and increased data reliability of *Gute* group versus Water group, given the prospective nature of the first. Hypotensive episodes were identified in both groups, with 6/43 in the water group and 4/43 in *Gute* group. Some episodes of diarrhea (4/43) were detected in *Gute* group. Considering the limitations of the work, it is assumed that the results are not sufficient to ensure the safe and effective use of *Gute* in critical patients, making it necessary to investigate the stability of the obtained formulations and better standardize the use conditions of the vehicle.

Keywords: Extemporaneous Formulation. Security. Efficacy.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC - Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification
ARA –Antagonista do Receptor de Angiotensina
CV –Cardiovascular
DCB – Denominação Comum Brasileira
DP - Densidade de Incidência de Prescrição
DTPA - Dietilenotriaminopentacético
ECA – Enzima Conversora de Angiotensina
ECR – Ensaio Clínico Randomizado
EDTA - Ácido Edetatodissódico
EMEA - European Medicines Agency
ET-1 - Endotelina 1
EU - União Européia
FDA – *Food and Drug Administration*
FE -Formulação Extemporânea
HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar
HPLC - *High-performance liquid chromatography*
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IRA - Insuficiência Renal Aguda
MAPK - Proteína Cinase Ativada por Mitógeno
MPP – Medicamento Problema em Pediatria
MPP’ – Medicamento Potencialmente Perigoso
NL – *Unlicensed* ou não licenciado
OMS - Organização Mundial da Saúde
OL – *Off-label* ou não padronizado
P&D –Pesquisa e Desenvolvimento
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAM – Pressão Arterial Média
PAP - Pressão Arterial Pulmonar
PAS - Pressão Arterial Sistólica

PEP – *Pediatric Exclusivity Provision*

pH – Potencial Hidrogeniônico

PIP - Planos de Investigação Pediátrica

pKa – Constante de Acidez

RDC- Resolução da Diretoria Colegiada

SF - *Sugar Free*

SPSS –*Statistical Package for Social Sciences*

T4F - Tetralogia de *Falot*

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TGF- B – Fator de Crescimento Celular

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-Caminhos a seguir na decisão para administração de doses orais para crianças para as quais as formas sólidas são inadequadas	37
Figura 2 Estrutura química do captopril	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características gerais dos participantes do estudo (ambos os grupo). Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica. Fortaleza, Ceará 2013.	74
Tabela 2 Características gerais dos participantes do grupo que recebeu captopril em água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013).	76
Tabela 3 Distribuição de diagnósticos no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013).	77
Tabela 4 Características gerais dos participantes do grupo captopril em Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto a dezembro de 2013).	79
Tabela 5 Distribuição de diagnósticos no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto de 2013 a dezembro de 2013).	80
Tabela 6-Comparação das características gerais dos participantes (ambos os grupos). Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, 2013).	82
Tabela 7-Distribuição dos medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições coletadas no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (janeiro a julho de 2013).	84
Tabela 8-Distribuição dos medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições coletadas no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (agosto a dezembro de 2013).	85
Tabela 9 Variação nos níveis de marcadores bioquímicos renais no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (janeiro a julho de 2013).	90

Tabela 10 Variação nos níveis de marcadores bioquímicos renais no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (julho a dezembro de 2013).....	90
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013). 87
- Gráfico 2-Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto de 2013 a dezembro de 2013). 88
- Gráfico 3-Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) no pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), por grupo de participantes (ambos os grupos). Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro de 2013 a dezembro de 2013). 89

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA	21
3	OBJETIVO	22
3.1	Objetivo Geral	22
3.2	Objetivos Específicos	22
4	REVISÃO DE LITERATURA	23
4.1	A questão do uso de medicamentos em pediatria	23
4.2	Medidas regulatórias	28
4.3	Uso de Formulações extemporâneas (FE): definição de FE, práticas e problemas relacionados	30
4.4	Pontos críticos no preparo de FE	33
4.5	Veículos para preparação de FE	36
4.6	Formulações Extemporâneas: Recomendações a Considerar e a Necessidade de Monitorização Clínica	37
4.7	Estabilidade: definição, classificação e tipos	39
4.7.1	Estabilidade química	39
4.7.2	Estabilidade física	40
4.7.3	Estabilidade microbiológica	40
4.8	Outras recomendações	41
4.8.1	Estudos de Estabilidade Terapêutica/Monitorização do Efeito Terapêutico de FE	43
5	MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES	46
5.1	Utilidade clínica na cardiopatia congênita	46
5.2	Informação clínica deficiente e problemas com formulações	46
6	USO DO CAPTOPRIL EM PEDIATRIA	50
6.1	Formulações licenciadas	53
	Farmacocinética do captopril e especificidades em população pediátrica	54
6.2	Indicações	54
6.3	Segurança do captopril	59
7	MATERIAIS E MÉTODOS	63
7.1	O Veículo Gute	63
7.2	Local do Estudo	64
7.3	Desenho do estudo	64

7.4 Operacionalização: preparo das formulações extemporâneas (FE) de captopril em Gute.....	64
7.5 Casuística	66
7.6 Critérios para seleção dos pacientes	66
7.7 Estimativa do tempo de seguimento	66
7.8 Aspectos éticos	67
7.9 Captação, seleção dos pacientes, coleta de dados e seguimento terapêutico.....	67
7.10Garantia da qualidade	68
7.11Variáveis.....	69
7.11.1 Variáveis quantitativas	69
7.11.2 Variáveis qualitativas (ou categóricas):	70
7.11.3 Apresentação dos dados	71
7.11.4 Análise dos dados.....	71
7.11.5 Apresentação dos resultados	72
7.11.6 Grupo captopril preparado em água	75
7.12Grupo captopril preparado no veículo Gute	78
7.13Comparação entre os grupos.....	80
7.14Descrição do uso de medicamentos	83
7.14.1 Grupo captopril preparado em água	83
7.14.2 Grupo captopril preparado no veículo Gute	84
7.15Comparação entre os grupos.....	86
7.16Monitorização do Efeito Terapêutico	86
7.16.1 Grupo captopril preparado em água	86
7.16.2 Grupo captopril preparado em Gute	87
7.16.3 Comparação entre os grupos	88
7.17Monitorização da Segurança	89
7.17.1 Grupo captopril preparado em água	89
7.17.2 Outros eventos adversos.....	90
7.17.3 Grupo captopril preparado em Gute	90
7.17.4 Outros eventos adversos.....	91
7.17.5 Outras informações	91
8 DISCUSSÃO	92
9 CONCLUSÃO	102
10 REFERÊNCIAS	103

1 INTRODUÇÃO

A área pediátrica sofre com deficiências de dados clínicos com melhor grau de evidência. O conhecimento sobre a segurança de medicamentos e dispositivos atualmente utilizados em pediatria é limitado (BATES, 2012; HSIEN, BREDDAMAN, FROBEL, HEUSCH, SCHIMDT, & LAER, 2008; PASQUALI, HALL, & SLONIM, 2008).

Alguns fatores estão relacionados com essa realidade, como a complexidade da análise da eficácia e segurança, dada a grande variabilidade entre os diversos grupos etários pediátricos e entraves éticos relacionados com a pesquisa clínica. Além disso, o reduzido tamanho dessa população limita alguns dos interesses da indústria e desmotiva o estudo de medicamentos e dispositivos para licenciamento pediátrico (COHEN, 2010; PASQUALI, HALL, & SLONIM, 2008).

Diante disso, a escassez de dados baseados em ensaios clínicos nessa população não é surpreendente. Na rotina diária, pediatras costumam usar doses extrapoladas de estudos em adultos, sem evidência clara de sua eficácia terapêutica ou segurança (BATES, 2012; HSIEN, BREDDAMAN, FROBEL, HEUSCH, SCHIMDT, & LAER, 2008; PASQUALI, HALL, & SLONIM, 2008).

A área cardiovascular é exemplo desta realidade. Mais de 78% dos medicamentos cardiovasculares utilizados em crianças hospitalizadas nos Estados Unidos não são rotulados para a faixa etária ou para a indicação prescrita (BATES, 2012).

Outro ponto importante, decorrente do desinteresse da indústria farmacêutica pela área pediátrica, é a ausência de formulações apropriadas às necessidades das crianças. A maioria das formulações medicamentosas para administração por via oral está disponível na forma farmacêutica sólida, tais como comprimidos e cápsulas. Essas apresentações possuem vantagens como facilidade e conveniência de produção, armazenamento e transporte, além de elevada estabilidade química e microbiológica em comparação com formas farmacêuticas líquidas (AULTON, 2007). No entanto, os comprimidos convencionais são inadequados para uso em certas populações de pacientes, visto que comprimidos e cápsulas são projetados para serem deglutidos e alguns pacientes, incluindo idosos e crianças, geralmente possuem limitada capacidade de deglutição (NUNN & WILLIAMS, 2005).

O Captopril representa bem a problemática da falta de evidências e formulações apropriadas para pediatria. Trata-se de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina comumente usado para tratar a hipertensão pediátrica e insuficiência cardíaca. Seu uso é

licenciado somente para adultos, sendo ausentes estudos clínicos e ensaios farmacocinéticos que fundamentem sua eficácia, segurança e posologia especificamente em crianças (FLYNN, 2006; HELIN-TANNINEN, 2007; BNF, 2014; MULLA, 2007; MULLA, 2011). A dose máxima recomendada de captopril é de 300 µg/kg/dia em recém-nascidos e 6 mg/kg/dia em lactantes e crianças, em doses divididas (BNF, 2014). Uma vez que a dose para crianças é menor do que em adultos e a disponibilização de formulação líquida oral licenciada é limitada a poucos países, nos locais onde não há formulação apropriada, inclusive no Brasil, o captopril é preparado extemporaneamente para ser administrado (COSTA, LIMA e COELHO, 2009; MULLA et al, 2007).

Rotineiramente, em alguns hospitais, utiliza-se trituração dos comprimidos de captopril e suspensão do pó obtido em água. Outra prática também é a dispersão em xaropes simples de açúcar. Porém a FE assim preparada pode apresentar alguns inconvenientes como: reduzida estabilidade; inconsistência de dose; viscosidade inadequada e palatabilidade insatisfatória (MULLA, TOFEIG, BULOCK, SAMANI, & PANDAYA, 2007; COSTA, LIMA, & COELHO, 2009; DANTAS, 2009).

Uma alternativa é a utilização de veículos prontos para dispersão ou solubilização de fármacos. Veículos são compostos de excipientes farmacêuticos, sem atividade farmacológica identificada, e que se propõem a dar corpo às preparações farmacêuticas, proporcionando maior facilidade de administração ou servindo de base na qual um medicamento é incorporado, após transformação de formas farmacêuticas sólidas em pó ou granulado (FINCHER, 1986).

Exemplos são os veículos das linhas *Ora Sweet*[®], *Ora Plus*[®], *Ora Sweet Sugar Free* (SF)[®] do laboratório Paddock. Do laboratório Fagron, existem as linhas *Syr Spend SF*[®] e a linha *Syr Spend SF Alka*[®]. O laboratório Humco possui produtos das linhas *Syr palta*[®], *Flavor*[®] e *Versa*[®] (HUMCO, 2014; PADDOCK, 2014; FRAGON, 2014).

Veículos como esses são comercializados em alguns países, como por exemplo, nos Estados Unidos da América. Em outros países, como na Inglaterra, eles são importados (CONROY, 2003; NUNN, 2003). Não há comercialização desses produtos no Brasil, existindo somente algumas bases para a preparação de suspensões por farmácias magistrais. Alguns hospitais utilizam xaropes simples de açúcar como veículo universal para suspensões orais. Por conta disso e devido à necessidade de adaptação de formas farmacêuticas sólidas de fármacos sem formulação licenciada para pediatria, equipe de pesquisa da Universidade Federal do Ceará

desenvolveu um veículo prontamente disponível para suspensão/diluição, apropriado para uso pediátrico, com nome de fantasia *Gute*.

O veículo *Gute* é um produto desenvolvido e preparado no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará. Sua composição foi elaborada apenas com excipientes, ou seja, compostos sem atividade farmacológica em concentrações usuais, para que fármacos possam ser incorporados, e administrados, sem que haja interferência no efeito.

Os componentes do *Gute* são goma xantana, sucralose, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, flavorizante e água, componentes esses que são comumente utilizados em alimentos industrializados e classificados como “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS). Tais componentes são utilizados também em medicamentos e considerados de uso seguro em pediatria (GARCÍA-OCHOA et al., 2000; GROTZ; MUNRO, 2009, SONI et al., 2001; SONI et al., 2002).

Para o desenvolvimento e utilização segura do produto, bases oficiais, como a farmacopéia americana e especialistas na área recomendam testes de pré-formulação, estabilidade físico-química, microbiológica e avaliação da palatabilidade (NAHATA & ALLEN, 2006; USP, 2006).

Existe ainda a preocupação com a eficácia das FE obtidas com tal veículo. Especialistas na área consideram como situação ideal a realização de testes que comprovem a manutenção da eficácia do fármaco após sua adaptação em FE, ou seja, sua estabilidade terapêutica (NAHATA, 2006; USP, 2006). Essas indicações justificam pelo fato de que quando um comprimido ou cápsula é usado para preparar uma suspensão, presume-se que a biodisponibilidade e o perfil farmacocinético/farmacodinâmico não serão comprometidos. Entretanto, o contrário já foi demonstrado em alguns trabalhos a exemplo do estudo de Mulla e colaboradores (2011) que concluíram inexistir bioequivalência ao comparar o perfil farmacocinético de formulação de captopril licenciada com formulação especial utilizada em hospitais do Reino Unido. O resultado obtido nesse estudo levanta questões sobre riscos de sub ou sobre-dosagem às quais os pacientes que utilizam tais FE estão expostos, podendo implicar em inefetividade terapêutica e/ou toxicidade potencial (MULLA *et al*, 2011).

Descobertas como essa destacam o fato de que, embora o uso de medicamentos em FE ocorra devido à necessidade, profissionais responsáveis pelo tratamento de crianças não devem presumir equivalência entre preparações extemporâneas e formulações licenciadas. Mulla e colaboradores ainda apontam a necessidade evidente de mais estudos que avaliem as propriedades biofarmacêuticas de formulações não licenciadas, como as FE, particularmente

quando medicamentos de janela terapêutica estreitas são veiculados, como também para aqueles necessários no caso de doenças críticas (MULLA *et al*, 2011).

Obter dados que evidenciem o desempenho desses produtos não licenciados representaria maior segurança para o seu uso. Porém, mesmo sendo necessários, estudos de biodisponibilidade raramente são conduzidos para a maioria dos medicamentos preparados extemporaneamente, pois tais testes não são exequíveis na maioria das unidades de saúde, por conta da falta de recursos financeiros e da complexidade metodológica envolvida. Assim, como recomendação mínima, os tratamentos que envolvem formulações extemporâneas devem ser monitorados quanto à eficácia e tolerabilidade (NAHATA & ALLEN, 2006; USP, 2006).

No caso do captopril líquido, uma das principais carências em pediatria cardiovascular, a justificativa para execução da monitorização clínica dessas FE se intensifica ao considerar as condições de uso e peculiaridades da população-alvo. A maioria das crianças que necessita do captopril extemporaneamente preparado são neonatos hospitalizados por conta de procedimentos cirúrgicos complexos, por vezes o transplante cardíaco (PASQUALI, HALL, & SLONIM, 2008); (HSIEN, BREDDEMAN, FROBEL, HEUSCH, SCHIMDT, & LAER, 2008).

O presente trabalho teve como objetivo monitorar os efeitos do captopril preparado em *Gute*, durante o seu uso clínico, tendo em vista as recomendações da Farmacopéia Americana e especialistas na área (USP, 2006; NAHATA & ALLEN, 2006).

Na primeira parte desta dissertação, a questão do uso de medicamentos em crianças é contextualizada, bem como são descritas as medidas regulatórias atuais que visam incentivar a pesquisa de medicamentos pediátricos, os cuidados para o uso seguro e eficaz das preparações extemporâneas e aspectos importantes do fármaco em estudo, o captopril. Foram contempladas as principais características que limitam a formulação do captopril em meio aquoso e a ausência de formulações licenciadas no mercado farmacêutico, bem como uma narrativa histórica de sua descoberta, lançamento no mercado e uso em pediatria (indicações, posologia, segurança).

2 JUSTIFICATIVA

Após as etapas o delineamento farmacotécnico, estudos de estabilidade do veículo e análise sensorial, pretendeu-se avaliar a manutenção do efeito terapêutico de um medicamento transformado e veiculado em *Gute*, bem como a sua segurança na prática clínica.

Em relação às formulações extemporâneas, trabalhos publicados em literatura já enfatizam a necessidade de se obter informações quanto à efetividade, segurança e aceitabilidade na perspectiva do melhor resultado terapêutico (NAHATA e ALLEN, 2006). Por se tratar de um novo produto, o *Gute*, precisaria ter seu uso avaliado e padronizado. A escolha de uma unidade de cardiologia pediátrica para essa avaliação diz respeito à elevada frequência de uso de preparações extemporâneas nessas unidades, dada a carência de formulações pediátricas cardiovasculares.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso do *Gute* ao invés de água, como veículo para o preparo de formulações extemporâneas do captopril para uso em pacientes pediátricos internados, em termos de eficácia e segurança das preparações obtidas.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica em local de estudo durante o período de janeiro a julho de 2013 e agosto a dezembro de 2013;
- Conhecer o perfil do uso de medicamentos dos pacientes estudados, durante a internação;
- Quantificar o efeito terapêutico do captopril na primeira dose com cada formulação (água e *Gute*), através da variação da pressão arterial sistêmica média (PAM) (inter e intra-grupos);
- Descrever os eventos adversos incidentes em ambos os grupos, através da busca-ativa de casos, bem como de episódios de hipercalemia e também pela variação dos níveis de uréia/creatinina e nos casos monitorados.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 A questão do uso de medicamentos em pediatria

A década de 1990 é considerada o início da era da medicina baseada em evidência. Somente na cardiologia, neste período, a publicação de estudos científicos foi maior do que nas três décadas anteriores reunidas. Novas técnicas, dispositivos e medicamentos foram publicados e/ou lançados para o tratamento de doenças (LEE & MASON, 2001).

Porém, estes estudos foram bastante influenciados pelos pensamentos éticos da época. A questão da não inclusão de crianças em ensaios clínicos devido a um passado histórico de estudos que feriram princípios éticos causou uma sub-representação dessa população o que, somado a dificuldades técnicas de realização de pesquisa clínica em crianças, acarreta em ausência de ensaios clínicos nesta faixa etária (RODRIGUEZ, 2009; PASQUALI, 2008).

A área pediátrica sofre também o agravo do desinteresse financeiro visto que as doenças em crianças não são as mais prevalentes como causa de hospitalização, o que implica em menor esforço da indústria farmacêutica (PASQUALI, 2008; COHEN, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um medicamento ideal para crianças é aquele que é apropriado para a idade, condições fisiológicas e peso corporal da criança. Além disso, deve possuir forma farmacêutica oral flexível e que possa ser tomado facilmente, inteiro, dissolvido em líquido ou misturado à comida (OMS, 2010).

Outros autores consideram também que o medicamento pediátrico adequado deve possuir informação que respalde sua utilização. Estabilidade, eficácia e segurança precisam estar bem estudadas e documentadas (NUNN, 2003; NUNN & WILLIAMS, 2005). Características organolépticas agradáveis, excipientes seguros e custo acessível são outros requisitos que devem ser cumpridos quando se refere a medicamento adaptado às necessidades pediátricas (NUNN, 2003; NUNN & WILLIAMS, 2005).

A população de pacientes pediátricos é heterogênea, incluindo recém-nascidos (0 a 27 dias), bebês e crianças (28 dias a 23 meses), crianças (2 a 11 anos) e adolescentes (12 a 16-18 anos (dependendo da região) (EMEA, 2001), representando diferentes estágios de desenvolvimento fisiológico e corporal, e, por isso, necessidades muito diferentes (SAAVEDRA, 2008).

Ocorrem diferenças anatômicas e fisiológicas, principalmente no período perinatal, que podem influenciar no efeito farmacológico obtido, perdurando fortemente nos primeiros 12 (doze) meses de vida. Esse período é caracterizado por extremas variações que, por sua vez, condicionam respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas de forma mais pronunciada. Variações fisiológicas como acidez e motilidade gástrica, maturação hepática e intestinal, teor de água e gordura corporal, além da concentração de proteínas plasmáticas interferem diretamente no padrão farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos (KEARNS, 2000).

Um estudo no qual foi avaliada a cinética da vancomicina quando administrada a crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) revelou que na maioria das crianças não foi alcançada a concentração inibitória mínima > 400 ug/ml com a dosagem extrapolada a partir de adultos, usualmente utilizada. Os autores constataram a necessidade de estudos e melhor informação clínica para propiciar um adequado ajuste de dose para esta população (GIACHETTO, HM, *et al.*, 2011). Sabe-se que dados de eficácia de medicamentos podem ser extrapolados em diferentes grupos etários somente em determinadas circunstâncias, por exemplo, quando a fisiopatologia da doença, a sua progressão e a sua resposta à terapia são reconhecidamente semelhantes entre as diferentes populações. No entanto, resultados como o citado acima (GIACHETTO, TELECHEA, *et al.*, 2011) reforça a necessidade de estudos de segurança e farmacocinéticos específicos, uma vez que estes aspectos não podem ser normalmente extrapolados (ROCCHI & TOMASI, 2001).

A capacidade de deglutição também é variável entre as diferentes faixas etárias pediátricas. Segundo Woods, comprimidos e cápsulas geralmente são inadequados para administração em crianças com menos de quatro anos de idade (WOODS, 2006). Para outros autores essa idade mínima seria de cinco anos (NAHATA & ALLEN, 2006) mas, mesmo crianças de maior idade podem ter dificuldades em engolir formas farmacêuticas sólidas (NUNN, 2003).

Outro fator importante a ser considerado quando do delineamento de medicamentos e formas farmacêuticas pediátricas é a composição em relação aos excipientes utilizados. Segundo Kearns, os recém-nascidos são a população de pacientes mais vulneráveis quando reações adversas a excipientes são consideradas (KEARNS, 2000). No entanto, Lass e colaboradores, estudando exposição de neonatos a excipientes em UTI neonatais da Estônia, observaram que 47 (38%) dos excipientes que compunham os medicamentos administrados, eram potencialmente ou sabidamente prejudiciais a recém-nascidos e que 97% dos bebês estudados haviam recebido pelo menos um medicamento com excipiente potencial ou

reconhecidamente prejudicial para essa população (LASS & LUTSAR, 2012). No Brasil, estudo realizado em UTIN de hospital público de Brasília revelou que dos 86 (oitenta e seis) excipientes identificados, 9 (nove) foram excipientes prejudiciais e 48, potencialmente prejudiciais. Além disso, quase todos os recém-nascidos (98,7%) foram expostos a pelo menos um excipiente prejudicial ou potencialmente prejudicial (SOUZA JR, SANTOS, *et al.*, 2014).

Esses dados alertam para a necessidade de seleção mais criteriosa dos excipientes farmacêuticos para compor formulações para crianças e que devido às peculiaridades pediátricas, considerar a existência de medicamentos para adultos suficientes para atender às necessidades das crianças significa não levar em conta as diferenças anatômicas, bioquímicas, fisiológicas, cognitivas, comportamentais, nutricionais entre adultos e crianças e entre crianças de diferentes subgrupos etários (COHEN, GOLDMAN, *et al.*, 2010).

A carência de ensaios clínicos específicos na população alvo torna a farmacoterapia pediátrica deficiente no que diz respeito à qualidade das informações em que se baseiam sua eficácia e segurança comparativamente aos medicamentos licenciados para adultos (COHEN, 2010).

Além disso, medicamentos licenciados para adultos possuem formulações adequadas a necessidades diferentes, sendo por vezes impróprias para administração em crianças seja devido à forma farmacêutica, presença de excipientes prejudiciais ou potencialmente prejudiciais e inflexibilidade de dose (NUNN & WILLIAMS, 2005; NUNN T; LASS & LUTSAR, 2012).

Devido à subexistência de medicamentos clinicamente desenvolvidos para pediatria, o seu uso ocorre predominantemente de duas formas: a primeira ocorre quando um medicamento licenciado somente para adultos é prescrito para crianças e, conseqüentemente, utilizado fora das condições estabelecidas em licenciamento, quer seja por dose, via ou forma farmacêutica. Nesse caso denomina-se o uso de *off-label* (OL). A segunda situação ocorre quando da prescrição de medicamento não licenciado para uso humano no país de uso, sendo denominado de uso *unlicensed* (NL). Exemplo são as formulações magistrais (NEUBERT, WONGA, *et al.*, 2008).

Estudos nacionais com análise de prescrições para crianças hospitalizadas mostraram taxas de uso *off-label* (OL) de 39,6% (SANTOS, CLAVENNA, *et al.*, 2008), 23,4% (FERREIRA, IBIAPINA, *et al.*, 2012), 39% (DOS SANTOS & HEINECKB, 2012) em relação ao total de prescrições realizadas para as crianças internadas no período de estudo. Quanto ao uso de medicamentos não licenciados (NL), as prevalências foram de 12,6% (FERREIRA,

IBIAPINA, *et al.*, 2012) e 12% (DOS SANTOS & HEINECKB, 2012). No estudo de Santos e colaboradores (2008), um total de 219 crianças (82,6%) recebeu pelo menos um medicamento NL e 160 (60,4%), pelo menos um OL. Um percentual de 17% dos participantes recebeu ambos os tipos de prescrição durante a hospitalização. Ferreira e colaboradores encontraram taxas de 86% de uso OL e 67%, NL (FERREIRA, IBIAPINA, *et al.*, 2012).

O uso OL e NL em crianças ocorre nas mais diferentes realidades. Na Itália, por exemplo, um levantamento feito a partir dos registros em base de dados de prescrição de crianças em tratamento domiciliar verificou uma taxa média de prescrição OL 19% e 56%, por idade e indicação, respectivamente (BAIARDI, CECI, *et al.*, 2010).

Enquanto que na Espanha um estudo em sala de emergência pediátrica revelou 50,67% de uso OL, sendo 32,84% devido à diferente indicação, 4,7% às inconsistências de recomendações para idade, e 38,16% à posologia. (MORALES-CARPI, ESTAN, *et al.*, 2010).

Na Estônia, um total de 87% das prescrições para neonatos hospitalizados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) foi do tipo OL ou NL. Todos os neonatos, pretermos ou não, receberam a prescrição em pelo menos uma das duas situações (LASS, KAAR, *et al.*, 2011). Outro estudo, dos mesmos autores, observou taxas de 31% OL, através dos registros de prescrições em base de dados da Estônia (LASS, IRS, *et al.*, 2011) *et al.*, 2011).

Em levantamento realizado em todos os hospitais pediátricos da Suíça, quase metade de todas as prescrições (49%) foi OL ou NL. Esse percentual chegou a 69% para neonatos (KIMBLAND, NYDERT, *et al.*, 2012).

Por último, em um hospital australiano verificou-se que, durante 1 ano, 31,8% de medicamentos prescritos foram OL, sendo que mais da metade (57,3%) das crianças internadas recebeu pelo menos um medicamento OL. Dos 106 diferentes medicamentos usados, 51 foram prescritos pelo menos uma vez na condição de OL, na maior parte das vezes por diferenças na posologia (BALLARD, PETERSON, *et al.*, 2013).

As informações citadas revelam que muitos medicamentos utilizados em pediatria e indispensáveis para tratar patologias que acometem a população infantil não estão disponíveis em formulações apropriadas e isso é mais crítico para neonatos (MASON, PIRMOHAMED & NUNN, 2012).

Utilizar medicamentos OL ou NL em pediatria não é ilegal ou incorreto, porém mesmo quando baseado em uma longa experiência clínica, expõe os recém-nascidos a mais riscos do que no uso de formulações licenciadas (CHOONARA & CONROY, 2002).

Realizar adaptações, como diluições de medicamentos líquidos orais ou parenterais e fracionamento de comprimidos traz o risco de inexatidão da dose e até mesmo de perda da efetividade do medicamento, além de contaminação e desperdício decorrente da estabilidade diminuída das preparações (NUNN, MASON & MUNIR, 2011).

O risco de dano ao paciente aumenta quando se trata de medicamentos potencialmente perigosos ou com janela terapêutica estreita. Estudo de Heineckb e colaboradores observou o perfil de prescrições em unidades de enfermaria pediátrica de hospital brasileiro durante 3 (três) meses, encontrando um percentual de 6% de prescrição de medicamentos potencialmente perigosos (DOS SANTOS e HEINECKB, 2012).

Alguns estudos também têm observado uma maior incidência de eventos adversos na exposição de crianças hospitalizadas a medicamentos OL e NL, comparativamente a medicamentos licenciados (AAGAARD & HANSEN, 2011; NEUBERT, DORMANN, *et al.*, 2004; SANTOS, CLAVENNA, *et al.*, 2008). Em 2013, Bellis e colaboradores, em um estudo do tipo caso-controle concluiu existir uma tendência de surgimento de RAM quando do uso de medicamentos OL e NL em comparação ao uso de medicamento licenciado (*odds ratio*, 2,25; IC 95%, 1,95 - 2,59). Esse risco foi associado também com a pequena idade e peso dos pacientes (*odds ratio* 3,54; IC 95%, 1,82 - 4,44) (BELLIS, KIRKHAM, *et al.*, 2013). No estudo de Santos e colaboradores o uso *off-label* também foi significativamente associado com a incidência de reações adversas a medicamentos (risco relativo 2,44, IC 95% 2,12, 2,89) (SANTOS, CLAVENNA, *et al.*, 2008).

Estudo alemão que avaliou o perfil da incidência de RAM registradas em hospital pediátrico revelou uma incidência de 28% em pacientes que receberam prescrição OL (NEUBERT, DORMANN, *et al.*, 2004). Em hospital brasileiro, essa taxa foi de 16% (SANTOS, CLAVENNA, *et al.*, 2008). Na Dinamarca, um sistema de monitoramento de RAM local revelou que, em uma década, um quinto de todas as RAMs notificadas em pediatria era associado à prescrição OL (AAGAARD & HANSEN, 2011).

Existem vários fatores determinantes para a situação atual do uso de medicamentos em pediatria. Questões burocráticas e econômicas dificultam a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para crianças. Além disso, fatores relacionados com a prescrição também favorecem o uso OL e NL como, por exemplo, o poder e direito de decisão do prescritor frente à experiência clínica e a influência e o efeito negativo da propaganda da indústria farmacêutica sobre o mesmo (NOBRE, 2013).

O que se deseja é propiciar a disponibilização de medicamentos em concentração do fármaco e em forma farmacêutica que facilite a sua administração, principalmente em crianças menores que necessitam de maior flexibilidade de doses e formas farmacêuticas e que são incapazes de deglutir comprimidos (NUNN, MASON & MUNIR, 2011; COSTA, 2009; COSTA, REY & COELHO, 2009). Para tanto a indústria farmacêutica necessita de pressão e estímulo à partir da regulamentação sanitária para incremento da Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em medicamentos pediátricos (COSTA, REY & COELHO, 2009).

4.2 Medidas regulatórias

Em 1991, a *Pediatric Rule* ou Regra Pediátrica, entrou em vigor nos Estados Unidos, orientando a indústria farmacêutica a realizar estudos com crianças, regularizando a indicação de seus medicamentos para uso nessa população, e exigindo ainda, em alguns casos, o desenvolvimento de formulação especialmente para administração em pediatria (DUARTE & FONSECA, 2008).

A Cláusula de Exclusividade Pediátrica ou *Pediatric Exclusivity Provision* (PEP) foi aprovada pelo congresso americano como parte da Lei de Modernização da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1997. Esta regulamentação prevê proteção de patente adicional de seis meses, para fabricantes que realizarem estudos de medicamentos em crianças. Posteriormente, em 2002, esta regulamentação foi estendida aos medicamentos não protegidos por patente e medicamentos que não despertavam interesse da indústria farmacêutica para realização de ensaios em pediatria (DUARTE & FONSECA, 2008).

A União Européia (UE) introduziu, em 2007, uma legislação para estimular a indústria farmacêutica a investigar o efeito farmacológico e a segurança de novos medicamentos em crianças, bem como estimular a pesquisa e desenvolvimento de novas formulações adequadas em pediatria. Esse regulamento prevê estimular a indústria farmacêutica a fabricar medicamentos especificamente doseados para o tratamento das crianças, além de garantir que estes sejam objeto de investigação de alta qualidade, e que todos os medicamentos para uso infantil à venda na Europa sejam autorizados em pediatria (KEMPER, 2011).

Um dos avanços é a exigência de Planos de Investigação Pediátrica (PIP) como requisito para registro de novos medicamentos na Europa. Os PIP são planos de investigação e desenvolvimento clínico com o objetivo de apoiar o registro de medicamentos na faixa etária

pediátrica e que incluem a descrição dos estudos planejados para garantir a qualidade, segurança e eficácia em crianças, além da formulação galênica mais adequada e outros dados como faixa etária e indicação terapêutica (Paediatric Investigation Plan, 2007).

Outras informações que devem constar nos PIP são dados como similaridades, diferenças, prevalências, incidências, métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento entre as doenças nas populações pediátrica e adulta, além de dados sobre eficácia e segurança em população pediátrica, bem como os benefícios esperados do novo medicamento em relação aos tratamentos já existentes. Outras informações que devem ser detalhadas nos PIPs são a necessidade e justificativa técnica para realização de ensaios clínicos em crianças, bem como o tempo de duração previsto para os mesmos, caso necessários (Paediatric Investigation Plan, 2007).

Alguns medicamentos são isentos de submissão de PIP como para o tratamento de doenças que não acometem crianças, como câncer de mama, orofaringe, pulmão, ovário, próstata, mieloma múltiplo, *Alzheimer*, demência de origem vascular, *Parkinson*, menopausa (Paediatric Investigation Plan, 2007).

O objetivo maior desse esforço é promover o desenvolvimento de formulações elegantes e adequadas para uso pediátrico com informações que permitam sua utilização segura e eficaz. Para isso, redes de pesquisa estão sendo estabelecidas para fornecer a infra-estrutura ideal para investigação e desenvolvimento de medicamentos pediátricos (PASQUALI, 2008).

Além do incentivo sanitário previsto com a implantação dessas novas leis, alguns entraves éticos e técnicos precisam ser superados para que os objetivos sejam alcançados. Isso porque, as características fisiológicas e a variabilidade biológica, peculiares nesse grupo populacional, implicam na necessidade de técnicas, tecnologias e dispositivos adaptados para devida execução de ensaios clínicos com crianças (CHOONARA & CONROY, 2002).

Fatores limitantes como o número reduzido de participantes em ensaios clínicos pediátricos, a relutância natural por parte dos pais/responsáveis em conceder autorização, através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o perfil das doenças comuns às crianças e a pequena parcela de mercado ocupado por medicamentos pediátricos (estimado em menos de 10%) contribuem para que a indústria farmacêutica relute em investir nesses estudos por causa do baixo retorno financeiro (CHOONARA & CONROY, 2002).

A menos que um medicamento trate uma doença que afete largamente a população infantil, tal como asma e infecções, e tenha grande potencial para geração de lucro, a maioria das empresas não investe em formulações pediátricas (STANDINGA & TULEU, 2005).

Mesmo no caso de doenças que atingem igualmente adultos e crianças, observa-se que a deficiência de formulações pediátricas é considerável. Por exemplo, determinados medicamentos anticonvulsivantes (gabapentina, lamotrigina, tiagabina, e topiramato) não são disponibilizados em uma forma farmacêutica com dosagem flexível, mesmo sendo utilizados em uma doença que acomete adultos e crianças em prevalências semelhantes (NAHATA & ALLEN, 2006).

Como parte dos esforços internacionais, em 2007, a Organização mundial da Saúde (OMS) publicou a primeira Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LEM_c), que vem sendo atualizada à medida em que o conhecimento científico nessa área avança e que novas formulações pediátricas são desenvolvidas. Atualmente a versão mais recente foi publicada em 2013 (LEM_c, 2013).

As exigências e novas regulamentações publicadas nos Estados Unidos e Europa representam avanço na área (RUPERTO, VESELY, *et al.*, 2013). Porém em países pobres, onde atualmente mais de 10 milhões de crianças com idade até cinco anos morrem a cada ano, as prioridades são ainda mais básicas e a questão do incentivo à pesquisa clínica em pediatria e desenvolvimento de melhores medicamentos para crianças ainda é incipiente (BEGGS, CRANSWICK & REED, 2005).

4.3 Uso de Formulações extemporâneas (FE): definição de FE, práticas e problemas relacionados

Depender exclusivamente da indústria farmacêutica e das regulações sanitárias demanda tempo, e a necessidade de formulações apropriadas é vigente. Mesmo em países desenvolvidos, a necessidade de se adaptar formulações de adultos para crianças como uma prática de rotina deve perdurar (BEGGS, CRANSWICK & REED, 2005).

“Formulações extemporâneas” ou “preparações extemporâneas” são definidas como preparações orais líquidas não-estéreis produzidas principalmente a partir de formas farmacêuticas sólidas, manipuladas pelo cuidador, ou pelo hospital ou farmácias comunitárias. As FE são opção viável e prática para administração de medicamentos orais disponíveis para crianças que não conseguem engolir formas farmacêuticas sólidas de alguns fármacos (STANDINGA & TULEU, 2005).

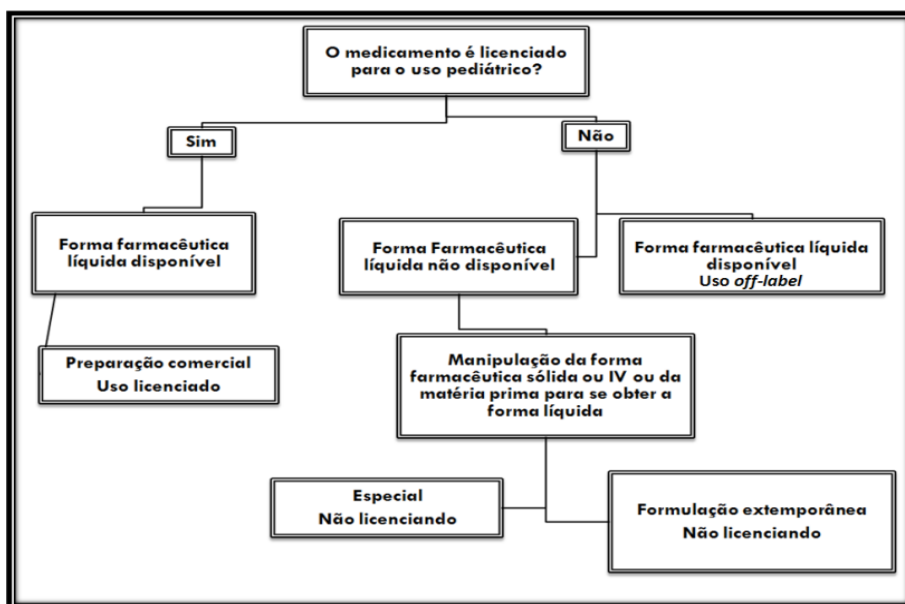
A Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 67, 2007 defini preparação ou formulação extemporânea como toda preparação para uso em até

48 h após sua manipulação, sob prescrição médica, com formulação individualizada (BRASIL, 2007). Segundo a farmacopeia americana, FE são preparações obtidas por manipulação com tempo de vida útil de até 14 dias, sob refrigeração, quando na ausência de estudos de estabilidade (NAHATA; ALLEN, 2008).

O preparo de FE envolve a reformulação de medicamentos em formas de dosagem adequadas conforme exigido por uma população de pacientes, utilizando-se de métodos tradicionais de manipulação de fármacos e outros excipientes farmacêuticos para se produzir uma forma de dosagem conveniente (GARG & SHE, 2011).

De forma bem didática, Standinga e Tuleu (2005) resumem quando as FE podem ser utilizadas, conforme figura 1 (STANDINGA & TULEU, 2005).

Figura 1-Caminhos a seguir na decisão para administração de doses orais para crianças para as quais as formas sólidas são inadequadas



Fonte: Standinga e Tuleu, 2005.

As preparações de medicamentos para administração imediata (extemporâneas) possuem diversas formas de preparo. Os comprimidos são muitas vezes cortados em segmentos menores ($\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{4}$) para permitir a deglutição por infantes e crianças. A forma de algumas apresentações comerciais facilita essa quebra, como no caso de comprimidos fracionáveis, porém a disponibilidade desses produtos é limitada. No Brasil, encontram-se rotineiramente, somente comprimidos sulcados e/ou cortadores de comprimidos. Em alguns países esse procedimento é realizado na própria farmácia comunitária (BRION, NUNN & RIEUTORD,

2003). Porém, geralmente essa é uma forma de adaptação utilizada por cuidadores em domicílio (MEDEIROS, 2014).

As cápsulas são comumente abertas e seu conteúdo é misturado a líquidos ou alimentos sólidos. Alternativa por vezes utilizada é a redistribuição do conteúdo em cápsulas menores ou em sachês juntamente com diluente, por exemplo, a lactose (BRION, NUNN & RIEUTORD, 2003).

Medicamentos injetáveis também são diluídos com água para injetáveis para administração por via oral, como o exemplo do midazolam na Nova Zelândia (KAIRUZ, CHHIM, *et al.*, 2007).

Mais comumente, as FE são obtidas através do esmagamento ou trituração do comprimido licenciado ou a partir da abertura de cápsulas. Nesses casos, o pó resultante obtido pode ser dissolvido ou suspenso com vários excipientes para produzir uma formulação líquida oral (BRION, NUNN & RIEUTORD, 2003).

As FE são uma alternativa viável, porém necessitam de critérios e informação básica para segurança em sua utilização. Dados levantados em estudos mostram que nem sempre as FE são empregadas com critérios e padrão farmacêutico recomendado.

Primeiramente, podem ser citados os casos de adaptação desnecessária de medicamentos licenciados em FE, quando o produto transformado já é comercializado no país. Isso foi observado por Galicia-Esquivel e col. em hospital pediátrico mexicano (2004) onde um percentual de 40% de medicamentos licenciados na forma requerida foi desnecessariamente adaptado, contrariamente a recomendação dada (GALICIA-ESQUIVEL; VELÁZQUEZ-ARMENTA; NAVA-OCAMPO, 2004).

Na Europa, um dado que chamou atenção foi que 75% das preparações extemporâneas líquidas orais manipuladas em hospitais de 16 países europeus diferentes, possuíam formulação licenciada em outros países da América do Norte e Austrália (BRION, NUNN & RIEUTORD, 2003).

Estudo realizado em unidade pediátrica de hospital especializado em cardiologia mostrou que entre os medicamentos adaptados, a furosemida e a digoxina eram manipuladas mesmo possuindo forma farmacêutica líquida licenciada. Isso ocorria porque as formulações licenciadas não estavam disponíveis no hospital de estudo (DANTAS, 2009).

Especialistas recomendam que a utilização de FE deva ser feita em último caso, pois é sabido que diversas características determinam a qualidade das FE e que alterações na forma farmacêutica licenciada podem influenciar as propriedades farmacocinéticas e

farmacodinâmicas do fármaco veiculado. Optar pela formulação licenciada seria mais prudente, pois os riscos seriam reduzidos significativamente, já que eliminaria a necessidade de manipulá-los (COSTA, REY & COELHO, 2009).

Outra preocupação é com o critério utilizado para manipulação das formas licenciadas para obtenção de FE. Estudo de Galicia-Esquivel e col, que revisou as condições de preparo de laboratório de farmacotécnica hospitalar durante o período de 1996 a 2002 em hospital pediátrico mexicano, mostrou que nenhum controle de qualidade físico-químico ou microbiológico foi empregado para qualquer formulação extemporânea, devido a falta de equipamentos. As FE também não eram preparadas seguindo estritamente recomendações de bases oficiais como a farmacopéia e as prescrições não traziam informações clínicas dos pacientes, tais como idade, peso ou o estado de saúde de pacientes (GALICIA-ESQUIVEL, VELAZQUEZ-ARMENTA & NAVA-OCAMPO, 2004).

Costa e colaboradores observaram, em hospital pediátrico brasileiro, que as soluções preparadas com os comprimidos de medicamentos cardiovasculares como o captopril, furosemida e espironolactona eram triturados suspensos em água e a suspensão obtida era acondicionada em frasco comum e armazenada em geladeira ou à temperatura ambiente, sem rotulagem adequada, para novo uso (COSTA, LIMA & COELHO, 2009).

De acordo com a literatura, a espironolactona deve ser armazenada em vidro âmbar, e o captopril é instável em solução aquosa, implicando na perda da estabilidade dos fármacos, além da ausência de rotulagem estar relacionada com erros de administração de medicamentos (COSTA, LIMA & COELHO, 2009).

No mesmo estudo, foi observado que o preparo dos medicamentos era realizado nos postos de enfermagem do hospital em local aberto, sem restrição quanto às pessoas que ali circulavam, em pia utilizada para lavagem de mãos e utensílios; a geladeira existente não era de uso exclusivo para a guarda de medicamentos; o preparo dos medicamentos era realizado por auxiliar de enfermagem, sem a supervisão do farmacêutico, em bancada de uso comum e sem a utilização de equipamentos de proteção individual (máscara, gorro, bata e luvas) (COSTA, LIMA & COELHO, 2009).

4.4 Pontos críticos no preparo de FE

A prática de esmagar os comprimidos ou abrir cápsulas e adicionar o pó a bebidas ou alimentos sólidos é uma alternativa consagrada pelo tempo, mas há poucas circunstâncias

em que este método é apropriado ou necessário. Quando o comprimido se dispersa em água, ele pode ser disperso num pequeno volume, formando uma suspensão que permite maior exatidão na dose administrada. Porém nem todos os comprimidos se dispersam prontamente. No caso de um fármaco insolúvel, pode ocorrer rápida sedimentação e conseqüente imprecisão da dose administrada (WOODS, 2006).

A produção de formas farmacêuticas sólidas, através da compressão ou encapsulamento, resulta em formulações naturalmente palatáveis para pacientes que conseguem engolir tais formas. No caso de crianças, devido à incapacidade de deglutição, a trituração de comprimidos e abertura de cápsulas acarreta perda do mascaramento de sabores desagradáveis dos fármacos, podendo resultar em menor aceitabilidade e conseqüente não adesão ao tratamento medicamentoso (STANDINGA & TULEU, 2005).

Além disso, medicamentos com proteção por revestimento entérico são contraindicados a receberem esse tipo de adaptação devido à perda da proteção físico-química do revestimento (BRION, NUNN & RIEUTORD, 2003).

Segundo Woods, alguns fatores importantes devem ser considerados na diluição de formas farmacêuticas injetáveis para administração extemporânea por via oral. Primeiramente, variações químicas, por exemplo, sais de um mesmo fármaco podem possuir diferentes perfis farmacocinéticos, podendo acarretar em retardo ou aceleração da absorção (WOODS, 2006). Outra consideração é a sensibilidade do fármaco ao pH gástrico. O omeprazol, por exemplo, não pode ser diluído na forma injetável para administração oral devido sua degradação no estômago (WOODS, 2006). A biodisponibilidade de fármacos administrados por via injetável é totalmente diferente de quando administrados por via oral. Nesse aspecto a administração oral de formas injetáveis pode submeter um fármaco a uma extensa metabolização de primeira passagem, resultando numa fraca biodisponibilidade oral; Também pode ser impraticável em alguns casos devido ao grande volume requerido (WOODS, 2006). As injeções também podem conter excipientes e adjuvantes que são indesejáveis para certos pacientes. Por exemplo, o propilenoglicol e etanol que são reconhecidamente inseguros para neonatos (WOODS, 2006). Além disso, o custo de usar a forma injetável por via oral pode ser proibitivo. Por exemplo, o custo de dar injeção de dantroleno por via oral é aproximadamente 60 vezes mais elevado (por mg de fármaco) do que a administração oral (WOODS, 2006).

Quando da trituração e suspensão de pós obtidos de comprimidos ou cápsulas em meio líquido, algumas propriedades podem ser alteradas. Por exemplo, em meio líquido a susceptibilidade a reações químicas é maior. Reações de degradação do fármaco podem

ocorrer, sendo as mais comuns as reações de hidrólise, oxidação e redução. Essas reações também podem ser influenciadas pelos excipientes que compõem a forma farmacêutica original. Isso provavelmente explica porque uma solução de amilorida preparada a partir do fármaco puro é mais estável do que uma FE líquida oral preparada a partir comprimidos (WOODS, 2006).

Normalmente, a velocidade ou o tipo de reação é influenciada pelo pH, por exemplo, azatioprina é rapidamente hidrolisada a 6-mercaptopurina, em meio alcalino, mas é relativamente estável em meio ácido ou neutro. Outros fatores que podem aumentar a taxa de reação incluem a presença de traços de metais. Muitos agentes catalizadores são íons metálicos (WOODS, 2006).

O crescimento microbiano é mais pronunciado em formulações orais líquidas. Títulos elevados de microrganismos podem ser perigosos para a saúde especialmente em pacientes muito jovens ou imunocomprometidos. Subprodutos do metabolismo microbiano também podem causar uma mudança no pH da preparação, contribuindo para redução da estabilidade química ou solubilidade do fármaco no meio. A contaminação microbiana durante a preparação deve ser minimizada pela observação das normas de Boas Práticas de Manipulação exigidas (WOODS, 2006).

A água é comumente utilizada como meio de suspensão de FE orais líquidas, porém possui características indesejáveis no que se refere à formulação líquida de alguns medicamentos, como o captopril e furosemida (NAHATA & ALLEN, 2006).

A grande maioria dos fármacos é insolúvel em meio aquoso. A simples diluição dos medicamentos citados em meio aquoso não proporciona formulação homogênea do pó obtido por trituração do comprimido. Formulações homogêneas, ou seja, com concentração uniformemente distribuída no volume total, proporcionam garantia de dose administrada de acordo com o prescrito em quaisquer que sejam as frações tomadas para isto (BARBOSA, 2012).

Costa e colaboradores, em estudo realizado em hospital pediátrico brasileiro, observaram que equipes de profissionais médicos e de enfermagem, fazem rotineiramente adaptações na prescrição e em formas farmacêuticas sólidas, triturando e misturando com água para administração em 12 ou 24 horas. Alguns problemas, do ponto de vista farmacêutico, foram relacionados. Um deles é a utilização da água como meio para suspensão. Em 90 casos (75,63% das 119 adaptações) a escolha desse meio não era indicada (COSTA, LIMA & COELHO, 2009).

O xarope simples de açúcar é outro meio de suspensão rotineiramente utilizado. A suspensão em xarope pode ser indicada em situações limitadas como para administração em curto prazo. A viscosidade elevada, o potencial cariogênico e a contra-indicação para pacientes diabéticos são desvantagens do uso de xaropes simples de açúcar como veículo (WOODS, 2006).

Alguns excipientes podem ser utilizados em associação com xaropes de açúcar e água na formulação de FE a fim de se aumentar a solubilidade do fármaco, a uniformidade de dose e a estabilidade (NAHATA & ALLEN, 2006).

A produção de meio de suspensão ou diluição de fármacos pode ser planejada para preparação de FE pediátricas, trabalhando-se nos pontos deficientes como os citados para água e xarope citados anteriormente. No mercado americano e europeu existem veículos próprios para adequação de fórmulas sólidas (comprimidos) em forma líquida, sendo de forma farmacêutica apropriada à pediatria, estabilidade testada e compatibilidade conhecida com vários fármacos.

4.5 Veículos para preparação de FE

Veículos são compostos de excipientes farmacêuticos, sem atividade farmacológica, e que se propõem a dar corpo às preparações farmacêuticas, proporcionando maior facilidade de administração ou servindo de base na qual um medicamento é incorporado na forma sólida, após transformação em pó ou granulado. Estes são os veículos licenciados para meio de suspensão ou diluição de preparações orais líquidas (FINCHER, 1986).

Exemplos de produtos são os veículos das linhas *Ora Sweet*[®], *Ora Plus*[®], *Ora Sweet Sugar Free (SF)*[®] do laboratório Paddock. Do laboratório Fagron, existem as linhas *Syr Spend SF*[®] e a linha *Syr Spend SF Alka*[®]. O laboratório Humco possui produtos das linhas *Syr palta*[®], *Flavor*[®] e *Versa*[®] (HUMCO, 2014; PADDOCK, 2014; FAGRON, 2014).

Esses produtos são compostos, no geral, de agentes espessantes, antiespumantes, edulcorantes, flavorizantes, sendo somente o produto *SyrSpend SF Alka*[®] apresentado na forma de pó para reconstituição. Sua utilização pode ser vantajosa também para pacientes adultos impossibilitados de deglutir formas sólidas como nos casos de disfagia, estados críticos ou idade avançada (HUMCO, 2014; PADDOCK, 2014; FAGRON, 2014).

Diversos medicamentos tiveram sua estabilidade estudada em suspensões feitas com os veículos da linha de produtos do laboratório Paddock e do laboratório Humco

(HUMCO, 2013) e tiveram os estudos, que avaliaram sua estabilidade, publicados em revistas na área de P&D de medicamentos, tornando os mesmos validados tecnicamente. Utilizar estes veículos pode contribuir para uniformizar e padronizar as preparações de FE e garantir características farmacêuticas com o padrão necessário (KAIRUZ, CHHIM, *et al.*, 2007).

Porém, nenhum desses produtos existe para comercialização no Brasil e não há produto semelhante produzido no país. A importação de produtos licenciados em outros países parece interessante, no entanto, é um processo dispendioso e demorado, fazendo com que essa alternativa se torne difícil e às vezes impossível (CONWAY, BERO, *et al.*, 2013) (NUNN, 2003).

Especialistas recomendam o esforço local para melhorar essa questão. No Brasil, há legislação que em teoria incentiva o desenvolvimento de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população. Segundo a diretriz do Departamento de Ciências e Tecnologias do Ministério da Saúde, através da Portaria MS nº 3916 de 30 de outubro de 1998, a revisão de tecnologias de formulação farmacêutica deve ser estimulada, além de promovida a dinamização de pesquisas na área, com destaque para aquelas consideradas estratégicas para a capacitação e o desenvolvimento tecnológico nacional, incentivando a integração entre universidades, instituições de pesquisa e empresas do setor produtivo (BRASIL, 1998).

Com base nos exemplos de veículo próprios para preparação de FE líquida oral e na necessidade de formulações de medicamentos carentes de formulações adequadas à pediatria, pesquisadores locais reuniram-se para desenvolver veículo líquido para adequação de fórmulas sólidas em líquidas com o objetivo de veicular prioritariamente os medicamentos-problema para crianças internadas. Chegou-se então ao produto denominado Gute, similar a estes exemplificados.

4.6 Formulações Extemporâneas: Recomendações a Considerar e a Necessidade de Monitorização Clínica

O delineamento adequado de uma FE requer a consideração das características físicas, químicas, biológicas dos fármacos e insumos farmacêuticos presentes na composição do medicamento. O fármaco e os excipientes farmacêuticos devem ser compatíveis entre si para produzir um medicamento estável, eficaz, de sabor agradável, fácil de administrar, e de boa tolerabilidade (NAHATA & ALLEN, 2006).

Antes da transformação de um fármaco em uma FE é essencial que a substância esteja caracterizada química e fisicamente. Excipientes utilizados na preparação de FE orais líquidas são os agentes de suspensão, agentes estabilizantes de pH, quelantes, ou conservantes; adicionalmente podem fazer parte da composição flavorizantes e edulcorantes para dar cor, sabor e odor as formulações (LAM, 2011).

Como muitos fármacos não são completamente solúveis em água, agentes de suspensão são essenciais quando da preparação de FE a partir de comprimidos e cápsulas. Carmelose sódica, metilcelulose e goma xantana são os mais comumente utilizados, permitindo melhora na estabilidade e uniformidade de dose (LAM, 2011).

A escolha dos excipientes adequados, considerando o fármaco a ser veiculado, deve ser estudada e delimitada na etapa de pré-formulação. Estudos de pré-formulação devem incluir uma descrição física quanto ao tamanho de partícula, solubilidade, pKa, pH e estabilidade do fármaco, além de informações quanto a toxicidade do(s) excipiente(s) e interação do(s) mesmo(s) com o fármaco. No caso de FE pediátricas, a segurança dos excipientes, bem como definição do conservante utilizado, são críticas (NAHATA & ALLEN, 2006).

Além disso, alguns excipientes reconhecidamente perigosos ou potencialmente perigosos devem ser evitados, pois embora farmacologicamente inativos alguns pacientes podem experimentar uma variedade de efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade ou alergia associada com alguns excipientes (LASS & LUTSAR, 2012). Por exemplo, os adoçantes contendo sacarose e frutose podem afetar o nível glicêmico; sorbitol e xilitol podem causar diarreia osmótica. A lactose deve ser evitada em pacientes com intolerância à mesma (LASS & LUTSAR, 2012).

Outra questão é a forma física dos sólidos, tanto para o fármaco quanto para os excipientes. Deve-se considerar, por exemplo, a constituição do material, se composto cristalino ou amorfo, pois características como o perfil de dissolução desses sólidos pode variar significativamente entre as duas formas (FANA, PAI-THAKUR, *et al.*, 2009).

Na etapa de pré-formulação, também deve ser adequadamente escolhido o sabor, odor, textura, cor e doçura de uma preparação. No caso de FE pediátricas, isso deve ser obtido de forma equilibrada, visando à seleção de excipientes mais seguros, de modo que o mínimo de excipientes seja utilizado (LASS & LUTSAR, 2012).

Após etapas de pré-formulação, as características físico-químicas, microbiológicas e organolépticas da FE obtida devem ser avaliadas em estudos de análise de estabilidade.

4.7 Estabilidade: definição, classificação e tipos

Estabilidade é definida como extensão que um produto retém as mesmas propriedades e características do momento de sua produção, ou dentro dos limites especificados, através do período de seu armazenamento e uso (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006). Segundo definição da Farmacopeia Americana (USP) existem cinco tipos de estabilidade: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica.

4.7.1 Estabilidade química

Estabilidade química avalia a variação ou perda do princípio ativo e integridade da potência do fármaco veiculado e manutenção dentro dos limites especificados para um período de tempo. Geralmente, a estabilidade química é avaliada através da cromatografia líquida de alta eficiência ou *high-performance liquid chromatography* (CLAE ou HPLC) (LAM, 2011).

Segundo a USP, a potência do fármaco deve variar entre 90 a 110% da concentração inicial. Fatores que interferem na estabilidade química são pH, temperatura, excipientes, solventes, exposição a luz, dióxido de carbono, crescimento microbiano, formação de polimorfos, cristalização, vaporização e absorção (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006).

Por exemplo, quando uma hidroxauréia em solução oral líquida a 100 mg/mL é preparada extemporaneamente em água levemente aquecida (41 °C) em uma tentativa de facilitar a dissolução, o aquecimento ligeiro da água reduz significativamente a estabilidade química em 40% em comparação com a preparação à temperatura ambiente usando água esterilizada (HEENEY, WHORTON, *et al.*, 2004).

Azatioprina é mais rapidamente hidrolisado a 6-mercaptopurina em pH alcalino do que quando em condições ácidas ou neutras (ELION, CALLAHAN e BIEBER, 1961). Melfalano, um quimioterápico pertence à classe dos agentes alquilantes de mostarda, é insolúvel em água. Hidrólise ocorre rapidamente quando esse fármaco é preparado em água, com velocidade de reação diminuída quando em condições ácidas (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006). Foi observado que o melfalano a 2 mg/mL em suspensão oral preparada com metilcelulose e xarope simples de açúcar, inicia-se uma decomposição considerável entre o preparo e uso (DRESSMAN e POUST, 1983). Mais de

80% do fármaco se decompõe em 24 horas a temperatura ambiente e mais de 50% do fármaco se decompõe em sete dias de armazenamento a 5 °C (DRESSMAN & POUST, 1983).

Hidrólise, oxidação e redução são os processos químicos mais freqüentemente associados à decomposição de um fármaco em FE. Fármacos com grupamentos químicos do tipo éster ou que contenham grupos tais como amidas, lactonas e lactamas são mais suscetíveis a hidrólises. Outros tipos de fármacos com grupamentos aldeídos, álcoois, cetonas, açúcares, alcalóides e gorduras insaturadas são mais susceptíveis a processos oxidativos (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006).

A seleção de excipientes adequados na etapa de pré-formulação, e a determinação da faixa de pH ideal são cruciais para manutenção da estabilidade química ou para se determinar a vida de prateleira do produto. Condições de pH ácido são geralmente as mais indicadas para a maioria dos medicamentos hidrolisáveis (LAM, 2011).

4.7.2 Estabilidade física

Estabilidade física avalia algumas propriedades que conferem elegância a FE tais como: aparência, uniformidade, dissolução. O estudo do comportamento reológico, viscosidade e variação do pH são exemplos de parâmetros a serem abordados. Essas propriedades estão intimamente relacionadas com a homogeneidade do fármaco no meio, uniformidade de dose na FE obtida e estabilidade físico-química final (NAHATA & ALLEN, 2006).

Alterações na cor e turbidez em FE orais líquidas podem ser indicativas de crescimento microbiano que, por sua vez, podem causar reações adversas e/ou diminuição da palatabilidade da FE (LAM, 2011).

A palatabilidade, por sua vez, é outro parâmetro essencial, principalmente em formulações de uso pediátrico. Lam (2005) e Nahata (2006). Um problema recorrente no uso de FE é a sensação de sabor/gosto desagradável dos fármacos. Essa percepção varia de pessoa pra pessoa e é idade-dependente. A escolha apropriada do sabor, cor, palatabilidade e doçura de FE orais podem implicar na adesão, especialmente em crianças, por isso a necessidade de análise sensorial e avaliação da palatabilidade (NAHATA & ALLEN, 2006; LAM, 2011).

4.7.3 Estabilidade microbiológica

Os estudos de estabilidade microbiológica avaliam a esterilidade e resistência ao crescimento de microorganismos de acordo com a especificação legal. O teste de estabilidade microbiológica deve ser conduzido através da recomendação de uma farmacopéia. Os ensaios validados geralmente são encontrados na farmacopéia americana (USP) e avaliam a eficácia do sistema de conservação. Um conservante eficaz deve: (1) inibir o crescimento de microrganismos propensos a se desenvolver; (2) ser suficientemente solúvel em água para atingir concentrações necessárias; (3) estar em uma forma não dissociada para manter a capacidade de penetração nos microrganismos-alvo; (4) não ser irritante ou sensibilizante; (5) ter estabilidade adequada no meio; (6) ser compatível com os outros excipientes que compõem a FE; e (7) não interagir com o recipiente de preparação ou de armazenamento (NAHATA & ALLEN, 2006).

Por razões microbiológicas, a menos que outros dados suportem uma data de validade maior, a USP recomenda o armazenamento e utilização de FE, sob refrigeração, por um período máximo de 14 dias (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006).

4.8 Outras recomendações

A Farmacopéia Americana (USP) ainda inclui a avaliação da manutenção do efeito terapêutico (estudos de estabilidade terapêutica) e avaliação de efeitos toxicológicos (estudos de estabilidade toxicológica) como parâmetros de estabilidade (UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, 2006).

Nahata também apóia e recomenda a utilização de testes adicionais: estudos de biodisponibilidade, farmacocinética/farmacodinâmica (NAHATA & ALLEN, 2006). Segundo Nahata e colaboradores, qualquer alteração na forma farmacêutica original pode causar diferenças no perfil de liberação do fármaco, especialmente se a primeira é de liberação controlada (NAHATA & ALLEN, 2006).

Medicamentos como o omeprazol, por exemplo, apresentaram biodisponibilidade alterada quando reformulados como preparações líquidas. Uma reformulação do omeprazol em suspensão extemporânea pode reduzir a biodisponibilidade e pode não disponibilizar o fármaco adequadamente para absorção sistêmica (KROCHMAL, 2009).

Mulla e colaboradores (2012) observaram diferenças no perfil de biodisponibilidade entre formulação especial e licenciada. No caso, formulação especial de

captopril comercializada no Reino Unido foi comparada com a formulação líquida licenciada, quanto à biodisponibilidade. Os resultados mostraram que a formulação líquida especial não possuía bioequivalência com a formulação licenciada. Através da avaliação da concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e área sobre a curva (AUC), observou-se que tanto concentração $C_{m\acute{a}x}$ quanto AUC variou de 0,8-1,25 fora dos limites. Houve também considerável variabilidade intra-individual na comparação da $C_{m\acute{a}x}$ (97,5%) e AUC (78,5%). Os autores então contestaram a prática realizada em hospitais de intercambiar formulações especiais com formulações licenciadas, partindo do pressuposto que eram iguais terapeuticamente (MULLA, HUSSAIN, *et al.*, 2011).

Porém, devido à falta de recursos financeiros e a complexidade envolvida, estudos de biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica não são realizados para a maioria das FE. Mesmo os estudos de estabilidade, em teoria de mais fácil execução, ainda são deficientes devido à falta de condições operacionais e de uniformidade na metodologia de testes de estabilidade em países menos desenvolvidos (BEGGS, CRANSWICK e REED, 2005).

Galicia-Esqueviel observou que nenhum dado sobre estabilidade das FE utilizadas durante o período do estudo em hospital mexicano foi registrado (GALICIA-ESQUIVEL, VELAZQUEZ-ARMENTA e NAVA-OCAMPO, 2004). Baseado em literatura, Lam (2011) observou que a maioria das FE de quimioterápicos utilizados no tratamento anticâncer pediátrico possuíam poucos dados de estudos de estabilidade físico-química e microbiológica (LAM, 2011).

Nahata reconhece as dificuldades envolvidas, porém propõem, como fundamentais, a realização de monitoramento clínico, além dos testes de pré-formulação, estabilidade físico-química e microbiológica para formulações extemporâneas. O mesmo autor sugere a monitorização clínica como alternativa para os casos onde não se podem realizar testes de biodisponibilidade (NAHATA & ALLEN, 2006).

Algumas situações ou condições reais de uso de medicamentos, seja em FE ou em formulação licenciada, justificam a preocupação de se conduzir estudos de monitorização. Possibilidade de interações medicamentosas e características como a pureza química das formas bases utilizada (comprimidos/cápsulas), seleção adequada de materiais de embalagem e eficácia do sistema de conservação são críticas para o efeito final obtido, porém poucos estudos foram realizados neste sentido (NAHATA & ALLEN, 2006).

Outro ponto que sustenta a importância de monitoramento clínico de FE em pediatria é o fato de que o medicamento é assim transformado por não ser licenciado para uso pediátrico, o que implica na ausência de estudos clínicos randomizados como base para seu uso em pediatria. Segundo Cohen e col. (2010) ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados em revistas especializadas que envolvem os adultos são cerca de 4 (quatro) vezes mais frequentes do que os ECR em crianças, nos últimos 20 anos.

Além disso, o uso desses medicamentos ocorre em condições clínicas graves, envolvendo por vezes internação hospitalar e procedimentos cirúrgicos complexos. A maioria das crianças expostas a medicamentos nessas condições, segundo estudos de base hospitalar, são neonatos e pretermos em condição clínica crítica (CARVALHO, RIBEIRO, *et al.*, 2012)

Dados obtidos em estudos de monitorização podem contribuir ao assegurar melhor a informação que baseia a prescrição, manipulação e utilização de FE, tornando o uso do produto final mais seguro para prescritores, farmacêutico e paciente (NAHATA & ALLEN, 2006; MULLA, 2011; GALICIA-ESQUIVEL; VELÁZQUEZ-ARMENTA; NAVA-OCAMPO, 2004).

4.8.1 Estudos de Estabilidade Terapêutica/Monitorização do Efeito Terapêutico de FE

Poucas publicações em literatura, envolvendo estudo de estabilidade terapêutica de preparações extemporâneas de medicamentos foram encontradas, sendo somente uma de fármaco para uso pediátrico.

A primeira investigação foi realizada no México e avaliou a estabilidade de FE de propafenona, que naquele país, existe somente em duas formulações licenciadas, ambas para adultos, sendo uma na forma de solução injetável (70 mg) e outra na forma de comprimidos (300 mg). Além disso, os autores relatam não haver estudos publicados descrevendo a estabilidade de qualquer FE oral de propafenona, julgando ser vantajosa a disponibilização de FE oral líquida para crianças que necessitem do medicamento por permitir administração de dosagem mais adequada de forma mais precisa e em forma de mais fácil deglutição (OLGUIN, 2008).

Para tanto, os autores determinaram a estabilidade de FE líquida oral de propafenona feita a partir de comprimidos comerciais. A suspensão extemporânea de propafenona 1,5 mg/mL teve sua estabilidade físico-química e microbiológica obtida através do monitoramento constante durante os 90 dias em sala de temperatura (15 ± 5 ° C) e sob

refrigeração (3-5 ° C) (OLGUIN, 2008), além disso os níveis plasmáticos de propafenona, após administração da suspensão testada, foram medidos em duas crianças com taquicardia supraventricular. Para medir os níveis plasmáticos de propafenona, amostras de sangue de dois pacientes foram tomadas após a administração da suspensão extemporânea. Como complemento da avaliação clínica, um eletrocardiograma foi realizado para correlacionar os sinais com as concentrações encontradas (OLGUIN, 2008).

Foi observado que a suspensão apresentou boa estabilidade, mantendo suas propriedades físico-químicas e microbiológicas, bem como suas características organolépticas como cor e odor. A FE foi estável até 30 dias, mantendo uma concentração de cerca de 90% em 90 dias, em comparação com a concentração inicial. Os níveis plasmáticos de propafenona nos pacientes que receberam a suspensão, apresentaram concentrações terapêuticas, sem eventos indesejados (OLGUIN, 2008).

Serranoa e colaboradores (2012) avaliaram, em outro trabalho, a estabilidade e eficácia da anfotericina B (0,1 a 3%) em FE líquida de uso tópico (SERRANO, RUIZ-SALDA, *et al*, 2012). A anfotericina é um antifúngico que quando em colírio é indicado como tratamento padrão para ceratite fúngica que é causada principalmente por *Candida spp*, podendo causar lesão de córnea. Hoje em dia, é a segunda causa mais comum de cegueira nos países em desenvolvimento. Nesse caso, as soluções tópicos oculares (colírios) são a forma de dosagem mais conveniente para administração de medicamentos por via ocular. Rotineiramente, FE aquosas são preparadas em hospitais e farmácias magistrais para utilização e assim, pacientes dependem de formulações *off-label* extemporaneamente preparadas por farmacêuticos. Não obstante, as suspensões aquosas de anfotericina são de difícil filtração e esterilização, além de estarem associadas com efeito irritante ocular, por sua vez, relacionado com o tamanho da partícula em solução. Os autores desenvolveram formulação nova com ciclodextrinas, objetivando melhorar estas características (SERRANO, RUIZ-SALDA, MOLEROB, BALLESTERONA, & TORRADOA, 2012).

No referido estudo, a FE de anfotericina foi preparada com ciclodextrinas na formulação a 0,05% e 0,1% (SERRANO, RUIZ-SALDA, *et al.*, 2012). Os autores avaliaram a estabilidade físico-química da preparação através de espectrofotometria, e a esterilidade, por teste microbiológico, ao longo de 30 dias. A atividade antifúngica contra *Candida albicans* foi avaliada pelo ensaio de difusão em ágar (THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2009), onde a sensibilidade antifúngica foi ensaiada em meio Agar *Mueller Hinton* suplementado com glucose (2%, p/v). A FE permaneceu estéril e com uma

osmolaridade aceitável. Os resultados mostraram que a FE obtida apresentou boa estabilidade por 30 dias e efeito terapêutico antifúngico significativamente mais elevado (35%) para a nova formulação em relação à formulação convencional (SERRANO, RUIZ-SALDA, *et al.*, 2012).

Tanto as publicações das equipes de Olguin e Serrano avaliaram a estabilidade física, química e microbiológica das FE estudadas. Além disso, as duas publicações trouxeram estudo de eficácia ou estabilidade terapêutica para as FE testadas. Somente no segundo estudo houve comparação com formulação convencional, sendo positivo o resultado encontrado para FE analisada.

5 MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

5.1 Utilidade clínica na cardiopatia congênita

Os medicamentos cardiovasculares (CV) em pediatria, no contexto das cardiopatias congênitas, contribuem ao trazer melhora dos sintomas, da progressão e do impacto da doença de base, além de ser suporte para as intervenções cirúrgicas. Em linhas gerais, melhoram a qualidade de vida, prolongando e preparando melhor o paciente para o tratamento cirúrgico e interferindo, favoravelmente, nos resultados imediatos e até tardios à correção cirúrgica (LEE C, 2001).

Adicionalmente, propiciam balanceamento hemodinâmico mais adequado, tanto sistêmico quanto pulmonar, imediatamente após a correção. Os resultados esperados são basicamente o aumento do débito cardíaco, a diminuição da hipertensão pulmonar e o incremento da saturação arterial de oxigênio (LEE C, 2001).

Os IECA, como o captopril, são indicados nos casos de cardiopatias que evoluem com disfunção ventricular, como nas cardiomiopatias primárias ou secundárias, as cardiopatias tanto acianogênicas como as cianogênicas com alterações da estrutura miocárdica dependentes de sobrecarga sistólica e/ou diastólica acentuada e crônica. Nessa situação, o efeito vasodilatador desses fármacos os faz indicados, sendo de grande auxílio para aumentar o débito cardíaco dada a diminuição da resistência sistêmica provocada. Os IECA utilizados são o captopril e enalapril (LEE C, 2001).

5.2 Informação clínica deficiente e problemas com formulações

A fisiopatologia cardíaca pediátrica compreende uma vasta gama de doenças incluindo defeitos cardíacos congênitos, doença cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca adquirida, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar e arritmias e a história natural da ampla gama de doenças cardíacas pediátricas raras é incompletamente compreendida (BATES, 2012).

O número de publicações envolvendo doenças cardíacas em crianças é reduzido quando comparado a estudos com adultos. Isso torna o conhecimento acerca do tema por vezes obscurecido, implicando em deficiente avanço na área cardiovascular pediátrica (BATES, 2012).

Limitações metodológicas e éticas envolvem a execução de ensaios clínicos em crianças, tornando a escassez de dados apropriados para população pediátrica algo, de certa forma, previsto (BATES, 2012).

Isso implica no fato de que mais de 78% dos medicamentos cardiovasculares utilizados em crianças hospitalizadas nos Estados Unidos não são rotulados para pediatria ou não possuem indicação para crianças (BATES, 2012).

Os medicamentos CV ainda são citados como uma das principais carências de formulações líquidas, representando classe terapêutica que em quase 100% das vezes necessita de adaptações para ser administrado (FERREIRA, IBIAPINA, *et al.*, 2012). Além disso, no estudo de Bajcetic e colaboradores (2005), os medicamentos CV representaram mais da metade dos itens (57%) das prescrições para crianças hospitalizadas por doenças cardíacas (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

Em um estudo prospectivo, Bajcetic e colaboradores (2005) avaliaram a prescrição de medicamentos em uma enfermaria de cardiologia pediátrica durante um período de 2 anos. Pelo menos uma prescrição *off label* foi dada a 76% dos pacientes (414). Quase metade do número total de prescrições de medicamentos foram para fármacos cardiovasculares, seguido de anti-infecciosos gerais. Juntas, essas duas categorias representaram 72% de todas as prescrições (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

Estudo de Pasquali e colaboradores (2008) investigou especificamente a questão do uso de medicamentos não licenciados e *off-label* para medicamentos CV em crianças internadas devido a doenças cardíacas congênitas. Neste, foram incluídos pacientes com 18 anos ou menos, no momento da alta hospitalar, com diagnósticos de doença CV (cardiovascular) e que tivessem recebido um ou mais de um medicamento CV. Pasquali observou que um total de 60% dos medicamentos CV utilizados foram *off-label*. Os medicamentos mais utilizados foram furosemida (49,6%), dopamina (26,6%), lidocaína (22,7%), epinefrina (22,4%), milrinona (19,1%). Destes, dopamina, lidocaína, milrinona, prescritos para 68,4% dos pacientes, tiveram uso *off-label* em todos os casos. Um total de 19,9% dos pacientes recebeu prescrição em condições diferentes da licenciada (*off-label*) em 62,1% do tempo.

Em um inquérito realizado com pediatras em hospital pediátrico de Fortaleza, Ceará, sobre as preparações líquidas mais carentes em pediatria, os grupos terapêuticos mais citados, conforme a classificação ATC, foram: diuréticos (52,08%), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (41,67%), tratamentos de doenças cardíacas (14,58%), corticosteroides para uso sistêmico (14,58%) e antibacterianos de uso sistêmico (10,42%); já os

subgrupos terapêuticos predominantes foram: inibidores da enzima de conversão do sistema renina-angiotensina isolados (41,67%), diuréticos de alça ascendente (29,17%), glicosídeos cardíacos (14,58%), corticosteroides para uso sistêmico isolados (14,58%), agentes poupadores de potássio (10,42%) e diuréticos de alça descendente (10,42%). Entre os medicamentos mais freqüentes referidos pelos médicos como inexistentes na forma líquida para uso oral no mercado brasileiro, embora necessários, estão: captopril (41,67%), furosemida (29,17%), digoxina (14,58%), espironolactona (10,42%) e hidroclorotiazida (8,33%) (COSTA; COELHO, 2009). Mostrando uma carência evidente de medicamentos cardiovasculares em pediatria.

Além da questão da ausência de formulações, a informação clínica é altamente deficiente. Na ausência desses dados, os clínicos freqüentemente usam sub ou sobre doses, sem evidência clara de sua eficácia terapêutica ou segurança (BATES, 2012). A informação clínica tomada como base para a indicação clínica geralmente é obtida por extrapolação de resultados de ensaios clínicos em adultos, sugerindo necessidade de estudos de melhor evidência científica (HSIEN, 2008).

Estudo de Bajcetic e colaboradores (2005) revelou que 81% das crianças com insuficiência cardíaca estável foram tratadas com carvedilol, um fármaco que é muito eficaz na terapia de insuficiência cardíaca em adultos, mas ainda não foi aprovado para uso pediátrico (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005). Um estudo farmacocinético publicado em 2002 mostrou que a eliminação do carvedilol é mais rápida em crianças do que em adultos (LAER, TS e BEHN, 2002), necessitando de alteração no esquema posológico em alguns hospitais que utilizavam o carvedilol com menor frequência de administração (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

A ausência de estudos de biodisponibilidade e farmacocinética ainda pode estar relacionada com uma tendência de prescrição de alguns medicamentos cardiovasculares em esquemas posológicos super ou subestimados (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

Bajcetic e colaboradores (2005) observaram que 25% das prescrições de furosemida e espironolactona eram feitas em doses excessivas, especialmente em crianças com insuficiência cardíaca grave. Uma possível explicação para isso é que as doses destes diuréticos foram ajustadas empiricamente conforme resposta clínica do paciente. O mesmo estudo sugere que essa prática possa estar ocorrendo com outros medicamentos CV como o ácido acetilsalicílico, um dos medicamentos mais prescritos para a inibição de agregação plaquetária e para o tratamento de artrite reumatóide juvenil (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

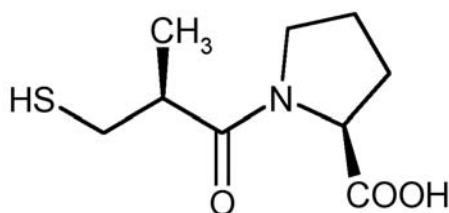
A administração de doses acima das quantidades necessárias pode levar a reações adversas e efeitos tóxicos do uso desses medicamentos. A furosemida, por exemplo, está relacionada com perda de potássio, resultando em hipocalemia, e eliminação de hidrogênio, levando à alcalose metabólica. O captopril, quando em doses elevadas pode levar ao desenvolvimento de hipotensão severa e quando utilizado concomitantemente com diuréticos poupadores de potássio que pode aumentar bastante os níveis séricos de potássio, provocado arritmias e mortes. A digoxina, por sua vez, possui uma faixa terapêutica muito estreita, quando utilizada em quantidade elevada apresenta o risco de arritmias e insuficiência cardíaca. O ácido acetilsalicílico (AAS) pode causar salicismo no caso de ingestão de doses muito elevadas, caracterizado por um ruído muito intenso no ouvido, vertigem, diminuição da audição e, em algumas vezes, náuseas e vômitos. Existe ainda uma associação entre a ingestão de AAS e o desenvolvimento da Síndrome de *Reye* (MICROMEDEX, 2014).

6 USO DO CAPTOPRIL EM PEDIATRIA

No contexto dos medicamentos CV, o captopril é considerado como prioridade quanto a P&D por ser o representante da classe de inibidores da enzima de conversão da angiotensina mais comumente utilizado por crianças com doenças cardíacas. Adicionalmente, pelo menos um estudo verificou que em até um terço das prescrições de captopril em pediatria havia a necessidade de adaptação de forma farmacêutica, devido a dose (BAJCETIC, JELISAVCIC, *et al.*, 2005).

O captopril corresponde ao D-2-metil-3-mercaptoopropanol-L-prolina, e tem na sua estrutura como grupo funcional mercaptana, amida e carbonila. Possui fórmula química $C_9H_{15}NO_3S$. O peso molecular do captopril é de 217,3. As constantes de dissociação ácida (pKa) são de 3,7 (grupo carboxil); 9,8 (grupo sulfidril) (LUND, 1994; SWEETMAN, 2007; CHENG; WANG & LIN, 2008). A figura 2 abaixo mostra sua estrutura química.

Figura 2 Estrutura química do captopril



Fonte: Berger-Gryllaki *et al.*, 2007

O captopril apresenta como características físico-químicas: partículas cristalinas de cor branca ou quase branca. Sob condições normais, o captopril não é higroscópico. Apresenta boa solubilidade em água, etanol, clorofórmio, metanol e também em soluções alcalinas. Possui forte sabor e odor característico de enxofre. Duas formas polimórficas do fármaco têm sido identificadas, uma forma instável e uma estável, onde o ponto de fusão é 88 °C e 106 °C, respectivamente. (LUND, 1994; SWEETMAN, 2007).

Como sólido, apresenta excelente estabilidade, sem detecção de produtos de decomposição importantes por até seis meses em amostras armazenadas nas temperaturas de 5, 33 a 50 °C, quando em recipiente hermético (PABARI RM, 2012).

Porém quando em solução, o captopril apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa. Isso tem dificultado a formulação comercial de formulação oral líquida apropriada para administração a neonatos e infantes.

O oxigênio reage com o grupamento tiol do captopril em reação de primeira ordem. A reação é complexa (uma combinação de auto-oxidação e oxidação catalisada por íons metálicos). Como o grupamento que confere atividade farmacológica ao captopril é o grupo tiol, ao sofrer oxidação, produz-se composto sem atividade farmacológica, seu produto de degradação o dissulfeto de captopril. O grupamento amida também é susceptível a reação de hidrólise, porém em menor proporção e sob determinadas condições que a favoreça (TIMMINS, JACKSON & WANG, 1982).

Metais são reconhecidamente agentes catalisadores, sendo o cobre e ferro os mais eficazes. A oxidação pode ser retardada diminuindo-se o pH (mais estável em solução a um pH de 3,5 e menos estável quando acima de pH 4), adicionando agentes quelantes ou agentes antioxidantes, aumentando a concentração de captopril e utilização do nitrogênio ou diminuição dos espaços de oxigênio no frasco. O ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA), o edetato dissódico (EDTA), o ácido cítrico e o ácido oxálico foram todos relatados como tendo sido utilizados como agentes estabilizantes (KADIN, 1982).

A estequiometria da reação oxidativa do captopril mostra que 2 moles de captopril são perdidos para cada 1/2 mole de oxigênio consumido. Portanto, uma maior estabilidade é encontrada com uma maior concentração de captopril e o efeito da concentração sobre a estabilidade da solução é marcante. Nenhuma degradação significativa foi encontrada em uma solução de 250 mg/ml na faixa de pH 12,5-14 depois de ser deixada durante a noite em copos descobertos. No entanto, uma solução de 25-50 microgramas/mL com pH 13,5 armazenados durante a noite a temperatura ambiente em tubos abertos perdeu 84% de sua atividade sulfidrila (KADIN, 1982).

Lee e colaboradores estudaram a cinética e o mecanismo de oxidação do captopril, em solução aquosa, sob pressão parciais de oxigênio (90-760 mmHg). O dissulfeto de captopril foi o único produto de degradação encontrado. Como a concentração da droga diminuiu, a reação mudou de primeira ordem para ordem zero. Este limiar de concentração, depende por sua vez do pH, pressão parcial de oxigênio e concentração de íons cúpricos. Jackson e colaboradores estudaram as taxas de degradação inicial de baixas concentrações de captopril (0,1 mg/ml) em acetato, soluções tampão cítrico e fosfato com diferentes concentrações de tampão a 80 °C e pH 6,0. As taxas de degradação foram menores com o tampão citrato, sugerindo que o efeito deste agente quelante pode ser útil para melhorar a estabilidade do captopril na solução (JACKSON; LOWEY, 2009). O quadro abaixo resume as características gerais do captopril e os principais fatores interferentes na sua estabilidade em meio aquoso.

Quadro 2. Principais características do captopril e fatores que interferem em sua estabilidade em meio aquoso

Nomenclatura química	D-2-metil-3-mercaptoopropanol-L-prolina
Formula química	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S
Peso molecular	217,3
pKa	3,7 (grupo carboxil)
	9,8 (grupo sulfidril)
Descrição	Pó branco cristalino
Solubilidade	água, etanol, clorofórmio, metanol, soluções alcalinas
Formas polimórficas	Forma estável (ponto de fusão 106 °C)
	Forma instável (ponto de fusão 86 °C)
Decomposição	Reação de oxidação catalisada por metais no grupamento tiol e reação de hidrólise no grupamento amida (em menor proporção)
Condições e fatores que favorecem a oxidação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Íons metálicos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cobre ▪ Ferro 2. Baixas concentrações de captopril no meio 3. Volume elevado de oxigênio no meio
Condições e fatores que retardam a oxidação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agentes quelantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ▪ Edetato dissódico (EDTA) ▪ Ácido cítrico ▪ Ácido oxálico 2. Concentrações elevadas do captopril no meio 3. Volume reduzido de oxigênio no meio

Fonte: Elaborado pelo autor

Outros fatores limitantes para a estabilidade final obtida (em meio aquoso) são a qualidade e pureza do captopril e da água utilizados. Diferenças foram relatadas quando da utilização de pó de captopril isolado *versus* pó obtido por trituração de comprimidos, sendo menor a estabilidade quando comprimidos foram utilizados. Provavelmente devido à presença de excipientes interferentes (SUPATTANAKUL, APIROMRAK e OVATLARNPORN, 2006; LYE, YOUW, *et al.*, 1997). Sabe-se que a estabilidade de captopril é muito sensível a excipientes quando em formulação líquida. (ANAIZI & SWENSON, 1993).

A qualidade da água utilizada também foi documentada como fator importante quanto à questão da estabilidade (ANAIZI & SWENSON, 1993) (PRAMAR, DAS GUPTA & BETHEA, 1992).

Quanto às condições de armazenamento, os frascos devem ser acondicionados bem fechados para que o volume de oxigênio no meio não seja elevado, o que implicaria em aumento da velocidade de degradação do captopril (PRAMAR, DAS GUPTA & BETHEA, 1992; NAHATA, MOROSCO & HIPPLE, 1994).

6.1 **Formulações licenciadas**

Tanto no Brasil, como em outros países, o captopril encontra-se disponível apenas na forma farmacêutica de comprimidos, devido a aspectos químicos que dificultam a sua estabilidade em solução (PHARMACISTS, 2001).

Na Austrália, há disponível uma formulação líquida oral (5 mg/mL) de Capoten[®] da Indústria Aspen. Em relação ao prazo de validade e condições de armazenamento, o fabricante orienta armazenar entre 2 a 8 °C, utilizando por no máximo 28 dias após aberto (ASPEN, 2014). Esta formulação líquida do capoten é comercializada apenas na Austrália e Nova Zelândia (ASPEN, 2014).

Mais recentemente, foi licenciada para comercialização no Reino Unido solução oral de captopril, Noyada[®], da indústria Martindale Pharma. Disponível em duas apresentações 5 mg/5ml e Solução Oral 25 mg/5ml. Noyada é uma solução límpida, incolor, disponível em frascos de 100 ml de vidro âmbar. Possui também dosador oral e copo para auxiliar sua administração. Quanto às condições de armazenamento e prazo de validade, os produtores recomendam utilizar por até 21 dias após aberto o frasco em temperatura ambiente e protegido da luz (MARTINDALE PHARMA, 2014).

Em países onde não há disponibilidade de formulação licenciada comercial, como o Brasil, a única possibilidade de utilizá-la seria a importação o que pode representar uma despesa considerável para o país. A compra de captopril como um líquido oral fabricado de forma magistral também é possível em alguns países. O fabricante deve ser capaz de fornecer evidências suficientes para garantir a eficácia e segurança de sua formulação. A formulação extemporânea deve ser utilizada apenas se nenhuma dessas situações for possível e por um curto período de conservação de maneira a minimizar os riscos (American Society of Hospital Pharmacists, 1987).

A disponibilização de veículo pronto tornaria mais prática a manipulação e transformação de formas farmacêuticas sólidas licenciadas em FE aquosas, pois dispensaria a necessidade de adição de cada um, individualmente, à formulação.

6.2 Farmacocinética do captopril e especificidades em população pediátrica

O início da ação do captopril em neonatos dá-se 15 minutos após administração por via oral, sendo alterada a absorção na presença de alimentos, podendo haver diminuição em 30 a 40% do total ingerido. O efeito máximo se observa 30 a 90 minutos, durando de 2 a 6 horas podendo se prolongar por 24 horas (REUTERS, 2011).

Em adultos, o captopril tem uma biodisponibilidade de 75%, sendo a maior parte do fármaco eliminada através dos rins na forma inalterada (50%) e metabólitos inativos (50%). As concentrações séricas máximas podem ser medidas em 1-2 h após a administração, 25 a 30% se liga a proteínas plasmáticas. O tempo de meia-vida é de 3,3h (GANTENBEIRN, 2008). Em adultos, sabe-se que o captopril é perdido através da hemodiálise, já em crianças essa perda é desconhecida (MICROMEDEX, 2014).

No neonato, a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona é diminuída. Portanto, recém-nascidos são mais sensíveis à administração de IECA quando comparados com adultos. Tanto a potência e duração da ação do captopril são aumentadas quando comparadas com adultos, logo a dose inicial e a velocidade de ajuste de dose também devem ser menores (GANTENBEIRN, 2008).

Não há estudos que delimitem o padrão farmacocinético do captopril em crianças. Na prática, utiliza-se como modelo o perfil farmacocinético já conhecido em adultos e de outros IECA, melhor estabelecidos como o enalapril. A dose usual do captopril, segundo relatos de experiência e poucos estudos randomizados em crianças é de 1 mg/Kg/dia dividido em duas ou três doses. Nos casos de ICC, o captopril é prescrito numa dose inicial de 0,01 mg/kg, podendo ser ajustada conforme tolerância do paciente (GRENIER, 2000; MOMMA, 2006).

6.3 Indicações

Durante a década de 1980, após lançamento do captopril no mercado farmacêutico e reconhecimento dos benefícios de sua utilização em casos de ICC, especialistas passaram a

investigar a aplicabilidade clínica também em pediatria. Nessa década, foram publicados os primeiros relatos de casos e série de casos, bem como cartas aos editores a partir das primeiras experiências de uso do captopril em indicações como a hipertensão neonatal, hipertensão primária e secundária, além de insuficiência cardíaca em crianças (CHAN, 1981; MCGONIGLE, 1987; SHAW, 1988; MONTIGNY, 1989; SCAMMELL, 1989; WILLEMS, SHAH, *et al.*, 1989; REZNIK, 1989).

Especificamente em neonatologia, os primeiros relatos de uso são de 1987 com casos de hipertensão neonatal e disfunção ventricular tratados com sucesso (BIFANO, 1982; MCGONIGLE, 1987).

Publicação de Scammell e colaboradores (1987) mostrou, através de seguimento com um grupo de 18 crianças com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), resultados satisfatórios para a indicação. Os casos eram de ICC severa associada a desvio esquerdo-direito. O captopril foi administrado em doses de até 3,5 mg/Kg/dia (média de 2,47 mg/kg/dia). Os resultados obtidos, após 27 dias, foram diminuição da frequência cardíaca e respiratória, aumento da concentração de sódio no plasma e melhora no padrão alimentar.

Em outro estudo SHAW (1988), um grupo de pacientes menores de 1 (um) ano de idade com ICC secundária a desvio esquerdo-direito também foram acompanhados durante um período de três anos de uso de captopril. Um total de 20 pacientes em uso oral de 1,33 mg/Kg/dia de captopril foram acompanhados, sendo todos medicados concomitantemente com furosemida e espironolactona, 12 (60%) também utilizaram digoxina. O monitoramento da pressão arterial era feito a cada 15 minutos após a primeira administração do captopril, tendo os valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) registrados. Uréia e creatinina também eram dosadas para monitorização. Outros indicadores de efeito utilizados foram a frequência cardíaca e respiratória média, além do ganho de peso corporal.

No caso da Insuficiência Cardíaca Congestiva, algumas manifestações da doença podem ser reduzidas com o tratamento medicamentoso, melhorando a condição clínica dos pacientes antes da correção operatória (quando no caso de defeitos estruturais). Em lactantes, os sintomas mais frequentes são: taquicardia, taquipnéia e dispnéia às mamadas. Em crianças maiores, além da taquicardia e taquipnéia, tipicamente ocorre fadiga e intolerância ao exercício; sendo a falta de apetite e dificuldade de crescimento e desenvolvimento frequentes. Pode-se observar também distensão venosa e edema periférico. Adolescentes, adicionalmente, apresentam ortopnéia, dispnéia paroxística noturna e sintomas gastrintestinais (AZEKA, *et al.*, 2008).

No estudo de Shaw, o controle foi realizado através do registro da pressão arterial, peso e frequências respiratórias por um período de três dias antes da administração do captopril e o peso ganho foi medido ao longo de um período de quatro semanas antes e após a introdução de captopril. Um participante foi excluído durante o estudo devido a suspensão do uso do captopril devido a Insuficiência Renal Aguda (IRA). A média de ganho de peso antes do tratamento foi de 48 g/semana versus 102 g/semana, após o captopril ($p=0,002$). Houve também diminuição significativa ($p<0,05$) na frequência respiratória. Dois bebês desenvolveram hipotensão assintomática, que respondeu à interrupção do tratamento ou a diminuição da dose. Um participante foi muito sensível ao aumento da dose, tendo os níveis de uréia e creatinina aumentado devido ao aumento da dose, melhorando após sua redução. IRA ocorreu em uma criança dentro de 24 horas da administração da primeira dose de captopril, tendo sido reversível após suspensão do fármaco. Um óbito relacionado ao prognóstico do caso ocorreu, sendo descartado o captopril como causa (SHAW, 1988).

Alehan em uma investigação prospectiva não controlada envolvendo 20 adolescentes (média de idade de $14,3 \pm 2,3$ anos), com regurgitação aórtica crônica assintomática, em tratamento com captopril durante 1 (um) ano, mostrou que a terapia reduziu a dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, o que sugere uma influência favorável sobre a evolução da ICC em crianças, reforçando hipótese levantada anteriormente em estudos em adultos (ALEHAN & OZKUTLU, 1998).

Em outro estudo, Shaddy e colaboradores (1988) avaliaram o efeito a curto-prazo do captopril na hemodinâmica de 10 (dez) crianças com ICC secundária a amplo desvio esquerdo-direito. Através de cateterismo, após administração de captopril por via oral (0,5 a 1,0 mg/kg) as razões entre o fluxo pulmonar e sistêmico foram obtidas, concluindo que o captopril foi capaz de diminuir essa razão.

Ao longo dos últimos 20 anos, o uso de IECA tornou-se um dos principais pilares no tratamento de crianças com ICC, sendo, em adição ao uso de diuréticos, a farmacoterapia padrão de crianças com doença cardíaca congênita (GANTENBEIRN, 2008).

O efeito vasodilatador sistêmico seletivo do captopril foi estudado por Montigny e colaboradores e relacionado com a redução do desvio ventricular esquerdo-direito, além dos efeitos hemodinâmicos. Uma das conclusões obtidas foi de que o captopril permitiu uma diminuição significativa do fluxo de sangue, resultando numa redução da carga do ventrículo esquerdo, estando essa melhora hemodinâmica provavelmente relacionada ao aumento da razão

da resistência pulmonar e sistêmica, secundária à diminuição da resistência sistêmica e alteração da resistência pulmonar (GANTENBEIRN, 2008).

Estudo de Ma e colaboradores (2009) investigou efeito do captopril sob a variação da pressão sistólica arterial pulmonar e níveis de endotelina 1 (ET-1) após cirurgia corretiva de Tetralogia de *Fallot* (T4F). A tetralogia de *Fallot* é uma cardiopatia congênita cianogênica comum e necessita de reparo cirúrgico envolvendo procedimentos para total correção. No seu pós-cirúrgico, algumas complicações podem acontecer como, por exemplo, o aumento da pressão arterial pulmonar. A endotelina é um peptídeo vasoconstritor potente predominantemente produzido pelo endotélio vascular. Alguns estudos demonstraram que as concentrações plasmáticas de endotelina encontram-se elevadas em pacientes com doenças cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca congestiva e esses níveis aumentados podem também estar relacionados com a extensão da hipertensão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca, ou em pacientes com hipertensão pulmonar primária. No estudo de Ma (2009), setenta e seis pacientes, com média de idade de 4,3 anos, foram divididos em grupos captopril e controle após reparo de T4F. O grupo tratado recebeu captopril, por via oral (0,2 mg/kg/dia) por 12 meses. O sangue venoso foi coletado antes e depois da cirurgia, para análise de ET-1. PAP sistólica e função ventricular foram avaliadas por ecocardiograma *Doppler*. No grupo controle, houve um aumento nos níveis de ET-1 e PAP sistólica após a cirurgia ($p < 0,05$). No grupo do captopril, não houve aumento significativo da PAP sistólica e ET-1 durante os 12 meses de *follow-up* ($p < 0,05$). A PAP sistólica tende a ser elevada após a reparação cirúrgica completa da T4F e isso está relacionado com os níveis aumentados de ET-1 circulante. O tratamento medicamentoso com o Captopril mostrou, neste estudo, impedir o aumento da PAP sistólica e da ET-1 circulante no pós-cirúrgico de T4F (MA, SHENG, MING-FENG, WANG, & WANG, 2009).

As alterações hemodinâmicas associadas ao uso de IECA na população pediátrica são dependentes da etiologia da ICC e do subgrupo etário tratado e, geralmente, persistem a longo prazo, sem o desenvolvimento de tolerância. Como o sistema renina-angiotensina desempenha um papel central nas respostas neuro-hormonais à insuficiência cardíaca, os benefícios dos inibidores da ECA se estendem além dos efeitos das outras classes de medicamentos vasodilatadores (ALEHAN, 1998).

Especificamente no pós-operatório cardíaco, o captopril causa redução da pressão arterial, melhora as características de pressão e volume, melhora a contratilidade do ventrículo

esquerdo e previne o remodelamento ventricular pela supressão do sistema renina-angiotensina. A dose usual é de 1 a 3 mg/Kg/dia (MOFFET, ADUSEI, *et al.*).

A hipertensão pós-cirúrgica nessa população pode ser causada por fatores como a dor, hipotermia, hipóxia, acidose, hipovolemia incipiente e descarga simpática relacionada ao despertar. A persistência dessa elevação da PAS ou PAM pode causar complicações como ruptura de suturas ou provocar sangramentos. Além do controle de picos hipertensivos, o captopril também é opção para melhora da contratilidade muscular cardíaca nos casos onde os agentes inotrópicos usados isoladamente não melhoram a contratilidade miocárdica, sendo os vasodilatadores, incluindo o captopril, opção por via oral. Além do controle dos níveis pressóricos imediatamente após a correção cirúrgica, o captopril possui efeito benéfico no tratamento pré-cirúrgico, reduzindo a pressão arterial e controlando os sintomas da ICC, causando diminuição da mortalidade e melhora da função ventricular pós-operatória (JOAO, 2003).

Por outro lado, o uso desse fármaco em crianças também tem crescido nos últimos tempos devido ao aumento da prevalência da hipertensão crônica na infância, fenômeno que tem sido relacionado ao aumento do sobrepeso e da obesidade nesta população (MEYERS, 2011).

Segundo o *BNF for children*, formulário terapêutico do Reino Unido para pediatria, o captopril pode ser indicado no tratamento da insuficiência cardíaca, hipertensão, proteinúria e nefropatia diabética. As doses recomendadas, para neonatos, são de 10-50 microgramas/kg (dose teste) e 10 microgramas/kg em recém-nascido com menos de 37 semanas de idade pós-gestacional, após tolerância, a dose deve passar para 10-50 microgramas/kg 2-3 vezes ao dia, aumentando conforme necessidade, sendo a dose máxima de 2 mg/kg por dia dividida em doses (máximo de 300 microgramas/kg por dia para recém-nascido com menos de 37 semanas de idade pós-gestacional). Para crianças de 1 (um) mês a 12 (doze) anos, a dose teste deve ser de 100 microgramas/kg (máximo de 6,25 mg). Após tolerância, 100-300 microgramas/kg 2-3 vezes ao dia, aumentando conforme necessidade para no máximo 6 mg/Kg por dia em doses divididas (máximo de 4 mg/kg por dia em doses divididas). Para crianças dos 12 aos 18 anos, a dose teste deve ser de 100 microgramas/kg ou 6,25 mg, caso tolerada pode ser aumentada para 12,5-25 mg 2-3 vezes por dia. A dose máxima é de 150 mg por dia em doses divididas (BNF, 2014).

A base de dados *Micromedex* não traz informações quanto à posologia em neonatos já que o medicamento não é licenciado para uso pediátrico nos Estados Unidos, tendo uso apenas *off label* (MICROMEDEX, 2011).

6.4 Segurança do captopril

Após quatro anos de comercialização do captopril, o primeiro IECA lançado para tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, foi publicado na Nova Zelândia um estudo pós-comercialização, resultante da análise de notificações espontâneas.

Foi notificado um total de 220 reações adversas, relativas a 169 pacientes em utilização do captopril. Cinquenta e seis relatos eram de efeitos dermatológicos, cerca de um terço do total, incluindo exantema maculopapular, fotossensibilidade e uma erupção eczematosa crônica. Algumas das reações foram graves, envolvendo três casos de dermatite esfoliativa e três de urticária/angioedema, de modo que em 31 de 56 pacientes com reações cutâneas tiveram o tratamento suspenso. Em muitos casos o exantema foi temporário. Reações cutâneas foram mais frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca (57%). Em apenas dois pacientes a reação foi considerada possível, ou seja, havia mais de uma causa plausível. Apenas 27% das reações cutâneas ocorreram para prescrições com dose mínima de 150 mg (EDWARDS, 1987).

Distúrbio alimentar foi o segundo evento adverso mais freqüente (18%), sendo um terço destes correspondentes a alteração do paladar. Esse efeito adverso ocorreu de forma persistente mesmo após a interrupção do tratamento. Aproximadamente outro terço dos pacientes relatou náuseas e vômitos. Em 31 dos 41 pacientes houve suspensão do tratamento ou redução da dosagem, muitos depois de apenas alguns dias ou semanas de tratamento. Mais uma vez, foi observada a associação dos eventos com a elevada dosagem do captopril, sendo a variação de dose de 18,75 a 275 mg por dia (EDWARDS, 1987).

Pouco mais de 10% dos eventos foram de fundo neurológico, porém com correlação de causabilidade improvável na maioria dos casos. As reações relatadas foram letargia e cefaléia (EDWARDS, 1987). Dentre os efeitos cardiovasculares, a hipotensão postural foi a mais documentada, sendo caracterizada por início precoce e mesmo em baixas doses (EDWARDS, 1987). Alterações hematológicas como neutropenia e leucopenia foram observadas, sendo reversíveis após interrupção do captopril. Cinco casos de trombocitopenia também foram relatados (EDWARDS, 1987). Tosse seca foi relatada em oito pacientes, tendo

um deles problemas respiratórios já diagnosticados. Em outro caso, houve persistência do sintoma após substituição por enalapril (EDWARDS, 1987). Tanto na base de dados de questionários de pacientes quanto através de inquéritos médicos, a hipotensão foi um achado importante, sendo causa de angina e insuficiência renal em dois casos. A insuficiência renal e anemia também foram consideradas frequentes (EDWARDS, 1987).

A grande limitação desse estudo foi a ausência de discriminação das RAM notificadas por faixa etária. Do total de 23 crianças (com idade máxima de 16 anos) que fizeram parte da coorte de pacientes monitorados, não foram detalhados os dados exclusivos quanto à incidência de efeitos adversos para as mesmas.

Estes estudos são importantes por avaliarem o uso do medicamento em condições reais e numa população heterogênea, aumentando as chances de ocorrência e detecção de reações raras e graves que devem ser de conhecimento por parte dos sistemas de farmacovigilância. O perfil de segurança dos IECA em crianças é favorável e similar ao que se observa em adultos. Os efeitos colaterais mais comuns são a hipotensão e insuficiência renal.

Segundo Edward (1987), aparentemente os efeitos colaterais cutâneos do captopril são do tipo dose dependentes e parecem estar relacionados com a presença do grupo sulfidrila em sua estrutura química (EDWARDS, 1987). Ocasionalmente, os IECA causam hipercalemia (podendo estar associado com o uso de diurético poupador de potássio), anemia, neutropenia, complicações neurológicas, tosse seca e raros relatos de reações anafilactóides (angioedema, por exemplo) (GLEASON, 1993; GANTENBEIRN, 2008).

Em estudo realizado em 2008, Gantenbeirn apresentou uma análise retrospectiva do uso de captopril por via oral em 43 recém-nascidos (mediana de 26 dias de idade, sendo a idade mínima de 6 dias e máxima de 11 meses de idade) no pós-operatório de correção cirúrgica cardíaca e insuficiência cardíaca associada, objetivando analisar os efeitos adversos do captopril em neonatos e infantes. Os efeitos colaterais ocorreram em 17 pacientes (6 insuficiência renal, 8 hipotensão e 3 déficit da saturação de oxigênio na maioria neonatos de baixo peso. O uso do captopril foi suspenso e todos os efeitos colaterais revertidos. A principal explicação dada para hipotensão foi o uso concomitante de furosemida em quase todos os casos. O segundo efeito colateral mais comum foi a insuficiência renal reversível. O peso dos pacientes com essa reação foi significativamente menor em comparação com o peso das crianças sem efeitos renais secundários. As crianças com problemas renais tiveram doses mais baixas de diuréticos, em comparação com as crianças sem esses efeitos renais. Porém, os autores não conseguiram encontrar uma correlação entre os efeitos colaterais renais e a terapia

diurética. Nesse estudo, a IRA ocorreu após nove dias de uso de captopril em dose completa (GANTENBEIRN, 2008).

Em trabalho publicado em 2011, Moffet e colaboradores determinaram a prevalência e fatores de risco para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA) relacionados com uso de IECA. Foram incluídos 415 pacientes em uma coorte, sendo 65 neonatos (15,66%), 195 infantes (46,98%), 137 crianças (33,01%) e 21 adolescentes (5,06%). O captopril foi utilizado em 40% dos casos, tendo dose média máxima de 1,4 mg/Kg/dia. Vinte e um por cento dos participantes que receberam algum IECA após cirurgia cardíaca desenvolveu IRA (n=88), sendo mais prevalente em pacientes de menor idade e com cianose ($p < 0,05$). Exclusivamente em relação ao captopril, 39 (44%) das crianças apresentaram IRA (MOFFET, ADUSEI, KUZIN, MOHAN, & MOTT, 2011).

Em outro estudo, pesquisadores ingleses acompanharam 66 crianças com insuficiência cardíaca congestiva, a fim de observar efeitos indesejáveis da utilização do captopril, desta vez através da medida da pressão arterial (efeito hemodinâmico) e da dosagem dos marcadores de função renal. Foi encontrada uma incidência de hipotensão arterial de 15%, porém sendo na maioria das vezes bem tolerada, ao contrário do que ocorre com a população adulta, apenas em dois casos foi necessária a interrupção do uso do captopril. A utilização do IECA não foi associada com a piora da função renal ou hipercalemia (ORCHARD, 2010).

Neutropenia foi relatada por Gleason e col. em artigo publicado em 1993, onde dois casos graves, em pacientes com trissomia 21, foram identificados. Os autores levantaram a hipótese de que pacientes com diagnóstico de Síndrome de *Down* possuam risco maior para desenvolvimento de tal reação. Alterações desse tipo, geralmente, ocorrem após 2 a 3 semanas do início do uso de captopril. Monitorização deve ser realizada, principalmente nestes pacientes.

Relato publicado em 2009 descreve caso de hipercalemia em paciente de 18 meses de idade e 19 Kg com diagnóstico de *Truncus arteriosus* tipo I e há 16 meses em pós-operatório. O mesmo teve o captopril suspenso após eletrocardiograma revelar um Bloqueio de Ramo Direito com ondas T altas. O exame sanguíneo mostrou $K^+ = 6,0 \text{ mmol/mL}^{-1}$ e anemia (hemoglobina = $6,5 \text{ g/dL}^{-1}$). A normocalemia foi obtida após administração oral de fluidos ricos em glicose, além da suspensão do captopril após 2 (dois) dias (SUNDER, 2009).

Sabe-se que a hipercalemia pode ser agravada no período intra-operatório devido a uma série de causas tais como uso da succinilcolina, insuficiência renal peri-operatória, além da utilização concomitante de espironolactona, que pode predispor a arritmias. Os inibidores da

ECA causam hipercalemia induzindo um estado de hipoaldosteronismo. Eles também prejudicam a excreção renal de potássio através da redução da taxa de filtração glomerular em pacientes com depleção de volume, estenose da artéria renal ou insuficiência renal crônica. Nestes pacientes, os inibidores da ECA causam constrição induzida por angiotensina - II, o que leva a uma redução na entrega de sódio e água para o nefrón distal, o que, em combinação com hipoaldosteronismo, pode promover hipercalemia (SUNDER, 2009).

O desenvolvimento de IRA em crianças parece ter fatores de risco bastante similares aos de adultos, como por exemplo, o uso associado de furosemida (e consequente hipovolemia). A cianose foi fator de risco levantado somente em estudos pediátricos. No caso dos efeitos hemodinâmicos, a hipotensão é o efeito colateral que mais deve receber atenção. Atualmente, sabe-se que tanto a hipotensão arterial quanto a insuficiência renal aguda geralmente ocorrem dentro de 5 dias após o início da utilização do IECA ou do aumento da dose e, na maioria dos casos, a recuperação é observada após a redução ou interrupção do IECA (GRENIER, 2000; MOMMA, 2006; TAN, 2011).

Apesar de uma possível relação dose-dependente das reações adversas do captopril, no entanto, há também evidência de um início tardio e imprevisível de reações adversas dose-independentes. No trabalho de Tack e colaboradores, uma análise retrospectiva de nove pacientes lactentes em uso de captopril a 0,3 mg/kg, a pressão arterial sistólica diminuiu significativamente em todos os pacientes. Depois de reduzida para metade a dosagem, a hipotensão ainda ocorreu entre 1-54 dias após o início do tratamento. Durante a terapia quatro crianças tinham um aumento nos valores de uréia e creatinina em associação com oligúria. Devido ao ocorrido, os autores passaram a recomendar uma dose inicial da ordem de 0,1-0,2 mg/kg/dia e uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg/dia, em recém-nascidos prematuros, além disso foi salientada a importância da monitorização de possíveis efeitos tardios (TACK & PERLMAN, 1988).

Em crianças, o captopril é contra indicado no tratamento de coarctação da aorta. Há uma associação entre insuficiência renal aguda com inibidores da ECA em paciente com coarctação da aorta e, portanto, muitos clínicos defendem um acompanhamento rigoroso dos efeitos colaterais renais quando estes medicamentos são utilizados nesta condição (WOOD, 1991; TAN, 2011).

Os IECA são contra-indicados durante a gestação, devido aos seus efeitos teratogênicos, em casos de insuficiência renal e sepse, além de estados de hipercalemia (FANAROFF, 2006).

7 MATERIAIS E MÉTODOS

7.1 O Veículo Gute

O Gute é um líquido desenvolvido para veiculação de medicamentos em crianças, de fácil produção e de custo acessível. Sua formulação é composta por goma xantana, glicerol, parabenos, sucralose, edetato sódico e água purificada (BARBOSA, 2012).

A composição quantitativa segue descrita no quadro a seguir:

Quadro1. Componentes e funções no veículo Gute

Componente	Função
Goma xantana	Espessante
Glicerol	Umectante
Parabenos	Conservante
Sucralose	Edulcorante
Edetato sódico	Quelante
Água purificada	Solvente

Fonte: Adaptado de BARBOSA, 2012

A composição foi planejada com base nos conhecimentos existentes sobre a toxicidade dos excipientes comumente utilizados em medicamentos pediátricos, buscando-se uma maior segurança. O Gute foi pré-desenvolvido, levando-se em conta também as incompatibilidades já registradas entre excipientes e viabilidade de manipulação (BARBOSA, 2012).

Em sua composição, optou-se por um edulcorante não calorigênico, uma vez que considerações clínicas podem pesar contra o uso de edulcorantes calorigênicos, como o seu potencial cariogênico e comorbidades como a diabetes. Também optou-se por não utilizar edulcorantes álcoois polihídricos, pois podem aumentar a motilidade intestinal e afetar negativamente a absorção de alguns medicamentos ou causar diarreia (ZAJICEK et al., 2013).

O veículo apresenta densidade em torno de 1,013 g/mL, tem comportamento reológico pseudo-plástico, ou seja, a viscosidade não é constante, pois diminui com cisalhamento crescente, o que favorece a estabilidade física das suspensões, uma vez que em repouso está mais viscoso, diminuindo a sedimentação das partículas (FONSECA *et al.*, 2014).

O veículo Gute pode contribuir para aumentar a qualidade de FE ao melhorar a homogeneidade das formulações devido à presença de agentes espessantes em sua composição.

Estabilidade microbiológica é estendida pela presença de conservantes em sua formulação, impedindo a contaminação por microorganismos como bactérias e fungos (BARBOSA, 2012). O sabor das formulações extemporâneas é melhorado pela presença de edulcorante.

Pretende-se que o Gute seja a ferramenta útil no preparo de medicamentos também no contexto do sistema de dose unitária hospitalar. Dose unitária ou unitarização de dose é um sistema de distribuição de medicamentos em ambiente hospitalar que permite disponibilizar o medicamento na dose desejada e em volume apropriado por horário de administração, em dispositivo apropriado para pronta administração (NETO, 2005).

7.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI) de hospital de nível terciário especializado em cardiologia; a UTIP conta com 17 leitos e recebe crianças em tratamento clínico e cirúrgico de cardiopatias.

7.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de desenho experimental, no qual o efeito da intervenção “veículo Gute” é testada, sem aleatoriedade dos pacientes, sendo o grupo teste prospectivo e o grupo controle retrospectivo. Também pode ser compreendido como a comparação de duas coortes, não randomizadas de crianças tratadas com captopril. Um grupo utilizou captopril suspenso em água (grupo água), o outro, captopril suspenso no veículo Gute (grupo Gute). A coleta dos dados foi retrospectiva no grupo água e prospectiva no grupo Gute. O grupo controle foi observado retrospectivamente por conta do reduzido número de crianças que se enquadrariam nos critérios de seleção, visto o curto tempo para realização das coortes.

7.4 Operacionalização: preparo das formulações extemporâneas (FE) de captopril em Gute

Na unidade, as preparações de medicamentos que se encontram na forma sólida e precisam ser administrados a crianças que não conseguem engoli-los inteiros, são feitas a partir da trituração dos comprimidos ou abertura de cápsulas e veiculação do conteúdo em água para injetáveis. Rotineiramente, na unidade de estudo, o captopril é prescrito da seguinte forma:

Captopril 12,5 mg – triturar 1 (um) comprimido em água destilada. Administrar x mL de y em y horas

Antes de se iniciar o teste clínico do Gute, os prescritores e enfermeiros da unidade foram esclarecidos quanto aos objetivos do projeto de pesquisa e solicitou-se que a prescrição explicitasse a concentração da preparação extemporânea “suspensão oral de captopril em Gute” e o volume a ser administrado, ao invés de captopril em comprimido como era usual antes. Além disso, foi explanado para as chefias médicas e de enfermagem o protocolo da pesquisa APÊNDICE I. Os auxiliares e técnicos de enfermagem foram orientados quanto a apresentação da formulação de captopril em Gute e com cuidados gerais de utilização dos dosadores e armazenamento dos frascos dispensados.

Após autorização para início do estudo na unidade, a prescrição médica passou a constar:

Captopril suspensão oral 1,25 mg/mL. Administrar y mL de x em x horas.

Para tanto, semanalmente, eram disponibilizados na unidade pelo pesquisador, frascos de captopril a 1,25 mg/mL em Gute, em quantidade apropriada, juntamente com dosadores orais e adaptador de uso descartável. Os frascos de Gute eram acondicionados em geladeira própria da unidade para armazenamento de medicamentos.

Suspensões de captopril em gute eram armazenadas em frascos âmbar esterilizados (e reutilizados). Através de um adaptador, os dosadores orais eram acoplados ao frasco e o volume desejado era aspirado para administração. O adaptador para dosador era composto de material plástico e também funcionava como tampa para o frasco de vidro. A suspensão de captopril em água, por sua vez, era preparada, segundo relatos da equipe, através da inclusão do comprimido no corpo da seringa e aspiração de volume de água suficiente para obtenção de volume e concentração desejada. A suspensão em água era então armazenada na própria seringa, por até 12 horas, e o volume também aferido e administrado utilizando a mesma (porém por via oral).

Os comprimidos de captopril utilizados eram medicamentos genéricos produzidos pelo laboratório Mariol, de 12,5 mg, lotes 120336, 130559 para preparação do captopril em Gute. Quanto ao captopril utilizado pelo grupo de controle histórico (resuspensão em água) eram da mesma marca, porém não foi possível identificar os lotes utilizados.

O veículo Gute preparado na forma concentrada pelo Laboratório de Farmacotécnica da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI), era diluído no hospital em água para injetáveis, industrializada pelo laboratório Farmace (lotes 74GK4161, 74FM4363, 74GF236 e 746A0023). No caso do grupo controle histórico, a água era do mesmo laboratório, mas os lotes não foram identificados.

7.5 Casuística

A população do estudo foi constituída por crianças (0-18 anos de idade), de ambos os gêneros, internadas na UTI pediátrica do hospital com prescrição de captopril oral.

O grupo de controle histórico foi constituído por pacientes internados no período de janeiro a julho de 2013 que haviam recebido captopril disperso em água, e o grupo teste foi constituído prospectivamente por crianças internadas na unidade no período de 01 de agosto a 31 dezembro de 2013 que receberam prescrição de solução extemporânea de captopril em Gute.

7.6 Critérios para seleção dos pacientes

Foi considerado critério de inclusão crianças internadas na UTIP que haviam recebido prescrição de captopril em comprimido a ser fracionado ou de preparação extemporânea de captopril em Gute, que tivessem dados de pressão arterial após a primeira doses de captopril registrados nos prontuários.

Foram considerados critérios de exclusão:

1. Pacientes em isolamento com estoque individual de medicamentos no leito;
2. Pacientes que receberam prescrição de captopril em água durante o período do teste do captopril em Gute;
3. Pacientes com registro dos níveis de Pressão Arterial Média incompleto para as primeiras doses de captopril.

7.7 Estimativa do tempo de seguimento

Foi feito um levantamento prévio da frequência de prescrição do captopril estimando-se o período de 5 meses para se atingir o número de 50 pacientes em cada grupo, totalizando 100 pacientes envolvidos no estudo. Não foi realizado cálculo amostral. Todos os

pacientes que atendiam aos critérios de seleção foram envolvidos.

7.8 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) e pelo comitê de ética do hospital (local da pesquisa) (Protocolo nº: 02716013.8.0000.5054 em 03/06/2013), segundo norma para pesquisa envolvendo seres humanos constante na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96.

7.9 Captação, seleção dos pacientes, coleta de dados e seguimento terapêutico

Durante o período do estudo prospectivo, entre os meses de agosto a dezembro de 2013, eram feitas visitas diárias à unidade, observados os registros de admissão e as prescrições médicas. Caso o paciente atendesse aos critérios de inclusão, seus dados eram registrados em formulário próprio (APÊNDICE II).

Foi utilizado como indicador de efeito do captopril a variação da Pressão Arterial Média (PAM). A PAM representa a média da pressão durante todo o ciclo do pulso que tende a empurrar o sangue através da circulação sistêmica, compreendendo a pressão arterial sistólica, como a medida mais alta e diastólica, em seu ponto mais baixo (RIBEIRO, GARCIA & FIORI, 2007; NUNTNARUMIT, YANG & BADA-ELIZEY, 1999; ENGLE, 2001; GUYTON & HALL, 2006). A PAM pode ser calculada pela seguinte equação:

$$\text{Pressão Arterial Média} = P. \text{ diastólica} + ((P. \text{ sistólica} + P. \text{ diastólica}) / 3)$$

Neste estudo, os valores de PAM foram obtidos através de monitoramento invasivo. Porém para alguns pacientes (17,0; 36,53%) a PAM foi obtida através do método oscilométrico não invasivo devido à ausência de acesso para cateter de monitorização invasiva. Através desse método, a PAM é obtida diretamente através da variação das pressões de enchimento da braçadeira (RIBEIRO, GARCIA & FIORI, 2007; ENGLE, 2001; GUYTON & HALL, 2006).

Os valores de PAM foram coletados a partir da ficha de monitorização diária de sinais vitais, preenchida pela enfermagem, na qual a PAM é registrada diariamente a cada duas horas (t=120 min) através da leitura do monitor em leito e transcrita em prontuário.

Em relação à prescrição médica, todos os itens foram registrados com exceção de hidratação venosa, eletrólitos, hemoterápicos e nutrição parenteral.

Para monitorização da segurança, foram utilizados os marcadores de função renal, uréia e creatinina. Também foi investigada a incidência de possíveis episódios de hipercalemia (através dos resultados das gasometrias de rotina). Além disso, também houve a busca ativa de eventos adversos incidentes.

Evento adverso foi definido como qualquer ocorrência médica desfavorável, observada durante o tratamento com o captopril (em água ou em Gute), mesmo sem apresentar, necessariamente, relação causal com esse tratamento (ANVISA, 2014).

Na busca ativa de eventos adversos foram utilizados alguns possíveis sinais de alerta registrados em prescrição/evolução médica, tais como:

- Alterações na prescrição;
- Notificação verbal da equipe médica e de enfermagem;
- Relatos de eventos indesejáveis em evolução média.

As evoluções médicas e de enfermagem foram observadas diariamente, buscando-se o relato de qualquer ocorrência relacionada ou não com o uso da preparação extemporânea de captopril. Nos casos de interrupção do tratamento, duas situações foram consideradas:

A primeira denominada suspensão/interrupção total do captopril para os casos onde o mesmo foi suspenso devido a alguma contra-indicação e não voltou a ser administrado.

A segunda, denominada suspensão/interrupção parcial, onde o captopril não foi administrado em certo(s) horário(s) por alguma contra-indicação reversível e momentânea, como nos casos de hipotensão detectada imediatamente antes da administração do captopril. Esses casos puderam ser detectados quando havia a observação expressa na prescrição de “NÃO ADMINISTRAR CASO PAM <X mmHg” feita pelo médico associado à ausência de conferência de administração do captopril pela enfermagem.

Episódios de hipotensão foram considerados como eventos adversos e sua detecção ocorreu através da descrição médica ou de enfermagem registradas em prontuário.

7.10 Garantia da qualidade

O registro da manipulação, com lotes dos insumos, como a água e os comprimidos de captopril utilizados, era realizado seguindo regulamentação da RDC 67/2007, bem como havia formulário para registro do frasco da FE dispensado na unidade (APÊNDICES C A).

Dosadores orais eram dispensados em quantidade de acordo com a necessidade, dependendo do número de pacientes em uso da suspensão de captopril e da posologia indicada em prescrição.

Diariamente, a geladeira era vistoriada para verificação das condições de armazenamento (temperatura, integridade da embalagem e adaptador) e quantidade de dosadores restantes. No caso de ocorrências, como esquecimento de frascos em uso abertos, o lote era registrado, bem como o frasco era confiscado, sendo a equipe de enfermagem notificada.

Alíquotas de cada lote de Gute utilizado para o preparo das suspensões foram enviadas para análise microbiológica pelo laboratório de controle microbiológico da UFC. As FE foram preparadas por farmacêuticos de acordo com as prescrições médicas, seguindo as medidas sanitárias recomendadas (RDC N° 67/2007).

O volume restante de cada suspensão de captopril disponibilizada na unidade e estocada em geladeira e o número de dosadores remanescentes, após foram conferidos diariamente, confirmados com a equipe de enfermagem, e considerados como indicadores de uso da suspensão em estudo.

Em relação aos dados registrados no seguimento, os formulários dos pacientes onde foi detectada alteração da posologia foram revistos pela colaboradora médica especialista na área.

7.11 Variáveis

As variáveis utilizadas para análise no estudo foram:

7.11.1 Variáveis quantitativas

Variáveis Discretas:

1. Tempo de internação ao iniciar o uso do captopril (em dias);
2. Tempo de monitorização intensiva (em uso do captopril) (em dias).

As variáveis “tempo de internação ao iniciar o uso do captopril” e “tempo de monitorização” foram classificadas em: “ ≤ 24 horas”, “ ≥ 24 horas e ≤ 3 dias” e “ ≥ 3 e ≤ 7

dias”, respectivamente. Foi convencionado um tempo de monitorização máximo de 7 dias. Nos casos de transferência para outra unidade (enfermarias), com conseqüente interrupção do seguimento, o dia da transferência foi contado como um dia completo, mesmo a transferência tendo ocorrido antes do término das 24 horas de plantão.

Variáveis Contínuas:

1. Idade (meses);
2. Peso (Kg);
3. Dose inicial de captopril (mg/Kg/dia);
4. PAM inicial (t=0) (mmHg);
5. PAM final (t=120 min) (mmHg);
6. Dose final de captopril (mg/Kg/dia) - para os casos com ajuste de dose;
7. Creatinina inicial (mg/dL);
8. Creatinina final (mg/dL);
9. Uréia inicial (mg/dL);
10. Uréia final (mg/dL)

Os pacientes foram categorizados conforme a idade (no momento da admissão) de acordo com a classificação etária da EMEA em 3 (três) subgrupos (EMEA, 2001):

- Recém-nascidos (0 a 27 dias de vida);
- Infantes (28 dias a 23 meses);
- Crianças (2 a 11 anos).

7.11.2 Variáveis qualitativas (ou categóricas):

Varáveis Nominais:

1. Sexo;
2. Internação anterior (“se nenhuma”, “no mínimo uma” ou “mais de uma internação anterior”);
3. Cirurgia anterior (“se nenhuma”, “no mínimo uma” ou “mais de uma cirurgia anterior”);

4. Diagnóstico e/ou hipótese diagnóstica.

7.11.3 Apresentação dos dados

Os dados foram analisados de modo descritivo e apresentados por meio de tabelas e/ou gráficos. As variáveis numéricas foram descritas sob a forma de médias e desvio padrão, mediana e intervalo de confiança e as variáveis categóricas sob forma de proporções.

Em relação aos medicamentos prescritos, utilizou-se a classificação *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification* (ATC) e agrupamento conforme o grupo Terapêutico principal (segundo nível) (OMS, 2014). O nome do medicamento (quinto nível) foi descrito segundo a Denominação Comum Brasileira (DCB).

7.11.4 Análise dos dados

A análise dos dados foi feita tendo como suporte o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 15.0 para “Windows”.

As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. Para as variáveis numéricas foi utilizado teste-t para comparação inter- e intra-grupos (considerando o teste de variância de *Levine*), sendo o teste t pareado para amostras com distribuição normal num mesmo grupo e teste t não pareado (ou independente), para amostras com distribuição normal em grupos diferentes. No caso onde as variáveis não obedeceram à normalidade, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*.

Quanto às variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado para comparação entre proporções. O teste exato de *Fisher* foi utilizado quando da comparação de proporções no caso de número reduzido de observações.

Foi aplicado o teste de correlação de *Pearson* para se avaliar se havia associação entre o tempo prévio de internação na UTI e o número de medicamentos prescritos.

A densidade de pacientes monitorizados foi dada pelo número de pacientes-dia (PD), sendo PD o somatório dos dias de monitoramento de todos os pacientes.

Para os medicamentos, foi calculada a densidade de incidência de prescrição (DP) através da seguinte fórmula:

$$DP = \frac{\text{número de pacientes com prescrição de determinado fármaco durante o estudo}}{\text{número de pacientes-dia (PD)}}.$$

Os resultados dos testes estatísticos foram representados pelo valor estatístico (valor t), grau de liberdade e valor de probabilidade (valor p). Para todas as comparações foi considerado um nível de significância de 5%.

7.11.5 Apresentação dos resultados

Inicialmente, os resultados foram descritos na forma de texto e resumidos em tabelas. Foram feitas descrições do grupo água isoladamente, e em seguida do grupo Gute. Posteriormente foram feitas inferências estatísticas a fim de se comparar ambos os grupos e verificar a semelhança ou a diferença entre os mesmos.

Foram apresentados os medicamentos com necessidade de adaptação para administração prescritos antes, durante e após a internação hospitalar. Os medicamentos mais prescritos foram apresentados em tabela.

Posteriormente a variação dos níveis de PAM foi descrita e exibida em gráficos para o grupo água e para o grupo Gute, buscando avaliar em cada caso a eficácia do captopril quando da administração da primeira dose.

Um total de 98 pacientes (357 pacientes-dia) que receberam captopril durante a internação na UTI foram envolvidos no estudo, dos quais 50 (181 pacientes-dia) receberam o fármaco preparado no veículo Gute e foram acompanhados prospectivamente enquanto que 48 (178 pacientes-dia) haviam recebido captopril preparado em água, no semestre anterior ao estudo sendo considerado grupo água histórico.

Dos 98 incluídos inicialmente, 12 foram excluídos devido à ausência de registro dos valores iniciais de PAM. Um total de 86 pacientes foi então incluído no seguimento. Em ambos os grupos, o total de participantes, após seleção através dos critérios de exclusão, foi de 43 pacientes monitorados.

Um total de 37 (43,0%) participantes era do sexo masculino e 49 (56,9%), do feminino. A mediana de idade encontrada foi de 8 ($\pm 18,40$) meses (mín.: 6 dias e máx.: 8 anos). O peso dos pacientes variou entre 3,50 a 25 Kg, com mediana de 6,00 Kg ($\pm 4,65$).

A maioria dos pacientes encontrava-se na situação de primeira internação hospitalar (54; 62,7%), sendo 71 incluídos no estudo ainda na unidade de terapia intensiva pós-cirúrgica. A maioria ainda não possuía cirurgia antecedente registrada (74; 86,0%). O diagnóstico mais freqüente foi o de Comunicação Interventricular (CIV) (36; 41,86%), seguido de Comunicação Interatrial (26; 30,23%).

A dose inicial de captopril prescrita teve mediana de 0,95 ($\pm 0,23$) mg/Kg/dia (mín.:0,32 e máx.:1,99). A média da PAM inicial foi de 77,32 mmHg. O tempo decorrido entre a internação na unidade e o início da utilização do captopril foi de 3,00 dias ($\pm 4,32$) para até metade dos pacientes (mediana) (mín.: 0 e máx.:3). O tempo de monitorização teve mediana de 3,00 dias ($\pm 4,53$) (mín.: 1 e máx.: 7).

Os dados que resumem as principais características da população do estudo estão expostas na tabela 1.

Tabela 1 Características gerais dos participantes do estudo (ambos os grupo). Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica. Fortaleza, Ceará 2013.

Variável	n	%	-
Sexo			
Masculino	37	43,0	-
Feminino	49	56,9	-
Internação hospitalar antecedente			
Nenhuma	54	63,7	-
Pelo menos uma	32	37,2	-
Cirurgia antecedente			
Nenhuma	74	86,0	-
Pelo menos uma	12	13,9	-
	Mediana (variação)	DP	-
Idade (meses)	8,0 (6-8)**	18,40	-
Peso (kg)	6,00 (3,5-25)	4,65	-
Dose inicial de captopril (mg/Kg/dia)	0,95 (0,32-1,99)	0,23	-
Tempo prévio de UTI* (dias)	3,75 (0-3)	4,32	-
Tempo de monitorização em UTI (dias)	3,68 (1-7)	2,15	-

*Antes do início do captopril. Fonte: Elaborado pelo autor.

7.11.6 Grupo captopril preparado em água

Inicialmente foi incluído um total de 48 pacientes, porém, devido a ausência de registro adequado dos valores de PAM (critério de seleção), cinco participantes foram excluídos da análise, restando 43 pacientes.

A mediana de idade foi de 10,0 ($\pm 18,26$) meses de idade (mín.: 10 dias e máx.: 5,0 anos), distribuídos em: 4 (9,3%) neonatos, 28 (65,1%), infantes e 11 (25,6%) crianças, sendo 19 (44,2%) do sexo masculino e 24 (55,8%), feminino. A variável peso teve mediana de 6,10 ($\pm 4,48$) (mín.: 2,08; máx.: 21,00 Kg).

Um total de 15 (34,9%) possuía histórico de internação hospitalar anterior documentada, enquanto a maioria ainda estava na primeira internação hospitalar (28; 65,1%). Em relação a histórico de cirurgia anterior, 36 (83,7%) não possuía cirurgia anterior, sendo 7 (16,3%) com registro de cirurgia antecedente.

A dose inicial de captopril prescrita teve média de 0,96 ($\pm 0,18$) mg/Kg/dia (mín.: 0,75; máx.: 1,99 Kg). A média da PAM inicial foi de 77,81 mmHg. O tempo decorrido entre a internação na unidade e o início da utilização do captopril foi de até 2 dias ($\pm 5,68$) para metade dos pacientes (mediana) (mín.: 0 e máx.: 3). O tempo de monitorização teve mediana de 3 dias ($\pm 2,33$) (mín.: 1 e máx.: 7).

No grupo água, 67,0 diagnósticos foram registrados, numa média de 1,5 por paciente, os diagnósticos de comunicação interventricular (14,0; 20,8%), comunicação interatrial (10,0; 14,9%) e persistência do canal arterial (12,0; 17,9%) foram os mais frequentes.

Abaixo segue tabela 2 com o resumo das características gerais dos participantes em monitorização durante a utilização de captopril suspenso em água.

Tabela 2 Características gerais dos participantes do grupo que recebeu captopril em água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013).

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	19	44,20
Feminino	24	55,80
Internação hospitalar antecedente		
Nenhuma	28	65,10
Pelo menos uma	15	34,90
Cirurgia antecedente		
Nenhuma	36	83,70
Pelo menos uma	7	16,30
	Mediana ou média (variação)	IC ou DP
Idade (meses)	10,00 (10 dias -5 anos)	18,26
Peso (kg)	6,10 (2,08-21,0)	4,48
Dose inicial de captopril (mg/Kg/dia)	0,96 (0,75-1,99)	0,18
PAM inicial (mmHg)	77,81 (58-104)	10,87
Tempo de internação ao iniciar o captopril* (dias)	2,00 (1-3)	5,68
Tempo de monitorização em UTI (dias)	3,00 (1-7)	2,33

*Antes do início do captopril. Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 3 abaixo mostra a distribuição dos diagnósticos registrados para os pacientes do grupo captopril em água.

Tabela 3 Distribuição de diagnósticos no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013).

Diagnósticos	Frequência (n)	Percentual (%)
Aneurisma Aórtico	1,0	1,49
Atresia Mitral	1,0	1,49
Atresia Aórtica	1,0	1,49
Cardiomiopatia Dilatada	1,0	1,49
Comunicação Interatrial	10,0	14,9
Comunicação Interventricular	14,0	20,8
Coarctação da Aorta	4,0	5,90
Coronária Anômala	1,0	1,49
Drenagem Anômala Parcial de Veias Pulmonares	1,0	1,49
Disfunção Ventricular Esquerda	1,0	1,49
Defeito Total do Septo Atrioventricular	5,0	7,46
Dupla Via de Saída do Ventrículo Direito	3,0	4,47
Dupla Via de Saída do Ventrículo Esquerdo	-	-
Estenose Pulmonar	1,0	1,49
Estenose Mitral	1,0	1,49
Forame Oval Patente	-	-
Hipertensão Pulmonar	-	-
Insuficiência Mitral	1,0	1,49
Persistência do Canal Atrial	12,0	17,9
Regurgitação Mitral	1,0	1,49
Tetralogia de Fallot	5,0	7,46
Transposição de Grandes Artérias	2,0	2,98
Ventrículo Único	-	-
Tumor Benigno Ventricular Esquerdo	1,0	1,49
Total	67,0	100,00

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.12 Grupo captopril preparado no veículo Gute

Um total de 50 participantes foi incluído inicialmente, porém, 7 (sete) participantes foram excluídos da análise devido a ausência de registro adequado dos valores de PAM (critério de seleção), restando 43 pacientes.

A mediana de idade foi de 7,0 ($\pm 18,91$) meses de idade (mín.: 6 dias e máx.: 5 anos). Segundo classificação etária proposta pela EMEA, a distribuição conforme faixa etária era de: 3 (7,0%) neonatos, 29 (67,4%), infantes e 11 (25,6%) crianças.

Houve uma distribuição semelhante de pacientes por sexo, sendo 18 (41,9%) do sexo masculino e 25 (58,1%), feminino. A variável peso teve mediana de 6,00 ($\pm 4,78$) (mín.: 3,00; máx.: 25,00 Kg).

Um total de 17 (39,5%) possuía histórico de internação hospitalar anterior documentada, enquanto a maioria ainda estava na primeira internação hospitalar (26; 60,5%). Em relação a histórico de cirurgia anterior, 38 (88,47%) não possuía cirurgia anterior, sendo 5 (11,6%) com registro de cirurgia antecedente.

A dose inicial de captopril prescrita teve média de 0,95 ($\pm 0,27$) mg/Kg/dia (mín.: 0,32; máx.: 1,80 Kg). A média da PAM inicial foi de 76,60 mmHg. O tempo decorrido entre a internação na unidade e o início da utilização do captopril foi de até 4 dias (± 3) para metade dos pacientes (mediana) (mín.: 0 e máx.: 9). O tempo de monitorização teve mediana de 3 dias ($\pm 2,33$) (mín.: 1 e máx.: 7).

No grupo Gute, 77 diagnósticos, numa média de 1,79 por paciente, sendo comunicação interventricular (24,0; 30,72%), comunicação interatrial (14,0; 17,92%), e persistência do canal arterial (11,0; 14,08%) os mais frequentes.

Abaixo segue tabela 4 com o resumo das características gerais dos participantes em monitorização durante a utilização de captopril suspenso em água.

Tabela 4 Características gerais dos participantes do grupo captopril em Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto a dezembro de 2013).

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	18	41,78
Feminino	25	58,10
Internação hospitalar antecedente		
Nenhuma	26	60,50
Pelo menos uma	17	39,50
Cirurgia antecedente		
Nenhuma	38	88,47
Pelo menos uma	5	11,60
	Mediana ou média (variação)	IC ou DP
Idade (meses)	7,0 (6 dias -5 anos)	18,91
Peso (kg)	6,00 (3,00-25,0)	4,78
Dose inicial de captopril (mg/Kg/dia)	0,95 (0,32-1,80)	0,27
PAM inicial (mmHg)	76,60 (41-99)	11,44
Tempo de internação ao iniciar o captopril* (dias)	4,00 (1-9)	3,00
Tempo de monitorização em UTI (dias)	3,00 (1-7)	2,33

*Antes do início do captopril. Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 5 abaixo mostra a distribuição dos diagnósticos registrados para os pacientes do grupo captopril em Gute.

Tabela 5 Distribuição de diagnósticos no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto de 2013 a dezembro de 2013).

Diagnósticos	Frequência (n)	Percentual (%)
Arco aórtico à direita	1,0	1,28
Comunicação Interatrial	14,0	17,92
Comunicação Interventricular	24,0	30,72
Coarctação da Aorta	1,0	1,28
Coronária Anômala	2,0	2,56
Drenagem Anômala Parcial de Veias Pulmonares	1,0	1,28
Disfunção Ventricular Esquerda	1,0	1,28
Defeito Total do Septo Atrioventricular	5,0	6,40
Dupla Via de Saída do Ventrículo	1,0	
Direito		1,28
Estenose Mitral	5,0	6,40
Forame Oval Patente	2,0	2,56
Hipertensão pulmonar	1,0	1,28
Insuficiência Mitral	1,0	1,28
Isomerismo atrial esquerdo	1,0	1,28
Persistência do Canal Arterial	11,0	14,08
Tetralogia de Fallot	4,0	5,12
Transposição de Grandes Vasos	1,0	1,28
Ventrículo Único	1,0	1,28
Total	77,0	100,00

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.13 Comparação entre os grupos

Em ambos os grupos a maioria das crianças possuía entre 7 (sete) e 10 meses, sendo categorizados como infantes (EMEA, 2001). A comparação da proporção

de crianças participantes quanto a faixa etária não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, de acordo com o teste do qui-quadrado ($p=0,923$).

A distribuição conforme faixa etária foi de 4 (9,3%) neonatos, 28 (65,1%) infantes e 11 (25,6%) crianças no grupo água *versus* 3 (7,0%) neonatos, 29 (67,4%) infantes e 11 (25,6%) crianças, grupo Gute.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para as variáveis: sexo ($p=0,823$), peso ($p=0,893$), internação anterior ($p=0,659$), cirurgia anterior ($p=0,534$), tempo de internação ao iniciar o captopril ($p=0,125$), tempo de monitorização ($p=0,659$), dose inicial de captopril ($p=0,694$), PAM inicial ($p=0,685$).

As características acima descritas, bem como suas frequências, valores percentuais e medianas, além dos resultados dos testes para comparação estatística são apresentadas na tabela 6.

Tabela 6-Comparação das características gerais dos participantes (ambos os grupos).
Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, 2013).

Características	Grupo água		Grupo Gute		Valor de <i>p</i>
	(n=48)		(n=50)		
	n	%	N	%	
Faixa etária (EMEA)					0,923**
Recém-nascido	4	9,3	3	7,0	
Infante	28	65,1	29	67,4	
Criança	11	25,6	11	25,6	
Sexo					0,92**
Masculino	18	41,9	19	44,0	
Feminino	25	58,1	24	55,8	
Peso (Kg)	6,10		6,00		0,823****
	(±4,48)*		(±4,78)*		
Internações prévias					0,659**
Nenhuma	26	60,46	28	65,11	
Pelo menos uma	17	39,53	15	34,88	
Cirurgia prévia					0,534**
Nenhuma	38	88,4	36	83,7	
Pelo menos uma	5	11,6	7	16,3	
Tempo de internação ao iniciar o captopril					0,125**
<= 24 horas	9	23,7	1	4,8	
>=24 h e <=3 dias	22	57,9	13	61,9	
>=3dias	7	18,4	7	33,3	
Tempo de monitorização					0,659**
<=3 (três) dias	25	58,1	27	62,8	
>=3 (três) e <=7 (sete) dias	18	41,9	16	37,2	
Dose inicial de captopril mg/Kg/dia					0,79***
(Média±DP)*					
	0,96 ± 0,18		0,95 ± 0,26		
PAM inicial mmHg	77,81± 10,87		76,60 ± 11,44		0,685****
(Média±DP)					

* Mediana±Desvio-padrão. **Teste qui-quadrado. *** Teste de Mann-Whitney. **** Teste t para amostras independentes. Fonte: Elaborado pelo autor.

7.14 Descrição do uso de medicamentos

O número de medicamentos utilizados durante o período de monitorização, em ambos os grupos, variou de 1 a 14 medicamentos. A média de medicamentos/paciente foi de 6,9 (DP = 3,35; mediana = 7,0). As 86 crianças envolvidas no estudo receberam 2341 prescrições, totalizando 55 diferentes princípios ativos. Um total de 27 diferentes classes terapêuticas foi prescrito.

As classes terapêuticas mais presentes foram antimicrobianos para uso sistêmico (J01), seguida de medicamentos cardiovasculares (C01), corticóides para uso sistêmico (H02), antiasmáticos e medicamentos para doenças obstrutivas do aparelho respiratório (R03) e antitrombóticos (B01).

Considerando ambos os grupos, o medicamento mais prescrito foi a furosemida com um total de 308 prescrições o que representa 13,1% do total de prescrições (86 crianças, 100%). O captopril foi o medicamento mais prescrito já que o seu uso condicionava a participação da criança no estudo. Os medicamentos mais frequentemente prescritos (além do captopril) foram furosemida, omeprazol e dipirona (26,95%) do total de prescrições.

7.14.1 Grupo captopril preparado em água

As 43 crianças incluídas no grupo receberam 1151 prescrições (média de itens por prescrição de 6,33), totalizando 55 princípios ativos. Um total de 22 diferentes classes terapêuticas foi prescrito. O número de medicamentos utilizados variou de 1 a 12, com média de medicamentos/paciente de $5,7 \pm 3,20$.

As classes terapêuticas mais prescritas foram, segundo classificação ATC, foi de antimicrobianos para uso sistêmico (J01), seguida dos medicamentos cardiovasculares (C01), corticóides para uso sistêmico (H02), antiasmáticos e medicamentos para doenças obstrutivas do aparelho respiratório (R03) e antitrombóticos (B01).

O medicamento mais prescrito foi furosemida com um total de 145 prescrições o que representa 12,18% do total de prescrições (41 crianças, 85,40%). Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram captopril, furosemida, omeprazol e bromoprida (26,46%) do total de prescrições. As densidades de prescrição foram: 28,09, 26,97 e 25,84, respectivamente.

Dentre os medicamentos cardiovasculares, os fármacos mais prescritos foram: furosemida (145; 12,18%), deslanosídeo (37; 3,10%), hidroclorotiazida (27; 2,26%), cloridrato de epinefrina (22; 1,84%), citrato de sildenafil (19; 1,59%); milrinona (15; 1,26%); espironolactona (13; 1,09%), nitroprusseto de sódio (11; 0,92%), cloridrato de propranolol (10; 0,84%), cloridrato de dopamina (9; 0,75%), digoxina (8; 0,67%), cloridrato de dobutamina (8; 0,67%), carverdilol (8; 0,67%), amiodarona (4; 0,33%).

Na tabela 7 é apresentada a distribuição, frequência e percentual, de medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições no grupo água.

Tabela 7-Distribuição dos medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições coletadas no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (janeiro a julho de 2013).

Grupo água			
ATC	Medicamento (DCB)	Frequência N	Percentual %
J01	Vancomicina	24	3,8
	Cefepime	20	3,1
	Piperacilina+tazobactam	20	3,1
	Teicoplanina	18	2,8
C03	Furosemida	134	21,3
	Hidroclorotiazida	20	3,1
	Espironolactona	7	1,10
	Propranolol	3	0,47
	Carverdilol	2	0,31
A02	Omeprazol	73	11,6
A03	Bromoprida	70	11,1
H02	Dexametasona	47	7,5
N02	Dipirona	47	7,5
	Outros	154	24,5
		627	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.14.2 Grupo captopril preparado no veículo Gute

No grupo Gute, o número de medicamentos prescritos durante o período de hospitalização, variou de 2 a 12 medicamentos. A média de medicamentos/paciente foi de $8,08 \pm 3,11$. As 43 crianças incluídas no grupo receberam 1190 prescrições (média de itens por prescrição de 5,81), totalizando 55 princípios ativos. Foi prescrito um total de 25 diferentes classes terapêuticas.

O medicamento mais prescrito foi a furosemida com um total de 163 prescrições o que representa 14,16% do total de prescrições (43 crianças, 90,05%). Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram captopril, furosemida, omeprazol e bromoprida (30,92%) do total de prescrições. As densidades de prescrição foram: 22,65, 11,60 e 9,39, respectivamente.

As classes terapêuticas mais prescritas, segundo classificação ATC, foram medicamentos cardiovasculares (C01), antimicrobianos para uso sistêmico (J01), corticóides para uso sistêmico (H02), antiasmáticos e medicamentos para doenças obstrutivas do aparelho respiratório (R03) e antitrombóticos (B01).

Os medicamentos cardiovasculares mais prescritos foram, conforme a tabela 8: furosemida (163; 14,16%), deslanosídeo (39; 3,39%), espironolactona (32; 2,72%), digoxina (22; 1,91%), hidroclorotiazida (20; 1,74%), cloridrato de dopamina (18; 1,56%), nitroprusseto de sódio (18; 1,53%), milrinona (17; 1,48%), cloridrato de dobutamina (15; 1,30%), citrato de sildenafil (15; 1,30%), carverdilol (10; 0,87%) e cloridrato de amiodarona (3; 0,26%).

Segue abaixo tabela com a distribuição, frequência e percentual, de medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições no grupo Gute.

Tabela 8-Distribuição dos medicamentos mais prescritos em relação ao total de prescrições coletadas no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (agosto a dezembro de 2013).

Grupo Gute			
ATC	Medicamento (DCB)	Frequencia N	Percentual %
C03	Hidroclorotiazida	23	2,7
	Furosemida	175	20,9
	Espironolactona	28	3,3
	Hidroclorotiazida	23	2,7
J01	Vancomicina	82	9,8

	Meropeném	30	3,5
C01	Deslanosídeo	41	4,9
A02	Omeprazol	123	14,7
H02	Dexametasona	48	5,7
N02	Fenobarbital	23	2,7
	Outros	192	22,9
	Total	836	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.15 Comparação entre os grupos

Através do teste t para amostras independentes, observou-se diferença estatisticamente significativa para o número médio de medicamentos prescritos entre os grupos, sendo maior o número médio no grupo Gute ($p= 0,001$; teste de Levine: $p=0,89$).

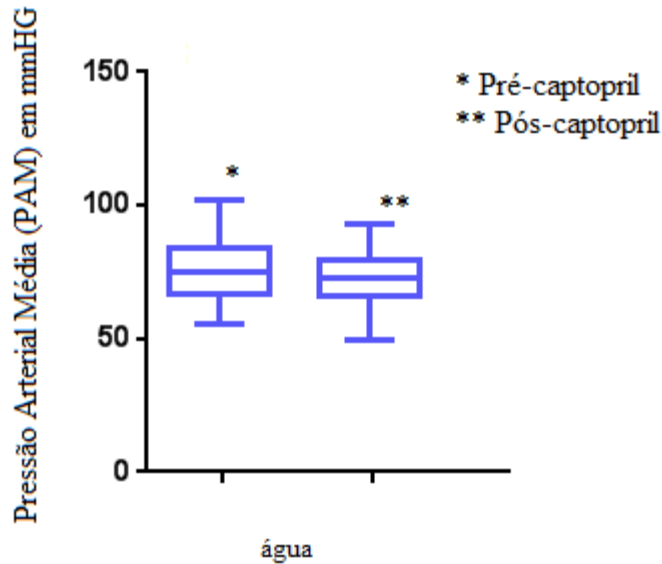
7.16 Monitorização do Efeito Terapêutico

Foi utilizado como indicador de efeito terapêutico, a diferença das medidas de Pressão Arterial Média (PAM) pré- e pós-captopril, sendo a medida pré-captopril a medida realizada antes da administração, ou seja, no tempo=0 e a medida pós-captopril, realizada após 120 min da primeira administração do captopril (em água ou Gute).

7.16.1 Grupo captopril preparado em água

Em relação ao grupo que recebeu captopril em água, a PAM média inicial foi de 77,81 mmHg ($\pm 10,87$) e após 120 minutos e 74,19 mmHg ($\pm 11,24$), com variação de 3,63 mmHg. O teste t para amostras pareadas mostrou diferença estatisticamente significativa para estas duas médias ($p=0,016$). O gráfico 1 abaixo mostra a variação nas medidas de pressão arterial média (PAM) inicial ($t=0$) e final ($t=120$ min) no grupo água.

Gráfico 1 Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro a julho de 2013).



Fonte: Elaborado pelo autor.

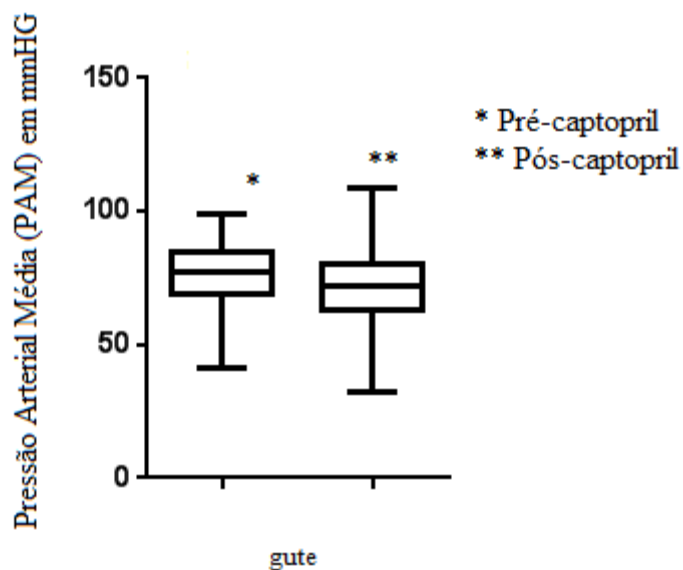
Dos 43 participantes do grupo água, 3 necessitaram de ajustes da dose de captopril, sendo, nestes pacientes, a dose inicial de $0,96 \pm 0,26$ e final $1,22 \pm 0,13$ mg/Kg/dia (média \pm DP).

7.16.2 Grupo captopril preparado em Gute

Nas crianças do grupo Gute, a PAM média antes da administração da suspensão de captopril em Gute foi de 76,84 mmHg ($\pm 11,42$) e após 120 minutos foi de 72,16 mmHg ($\pm 13,53$), sendo a variação média encontrada de 4,68 mmHg. Também houve diferença estatisticamente significante ao se comparar as duas médias ($p=0,013$).

O gráfico 3 abaixo mostra a variação nas medidas de pressão arterial média (PAM) inicial (t=0) e final (t=120 min) no grupo Gute.

Gráfico 2-Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, agosto de 2013 a dezembro de 2013).



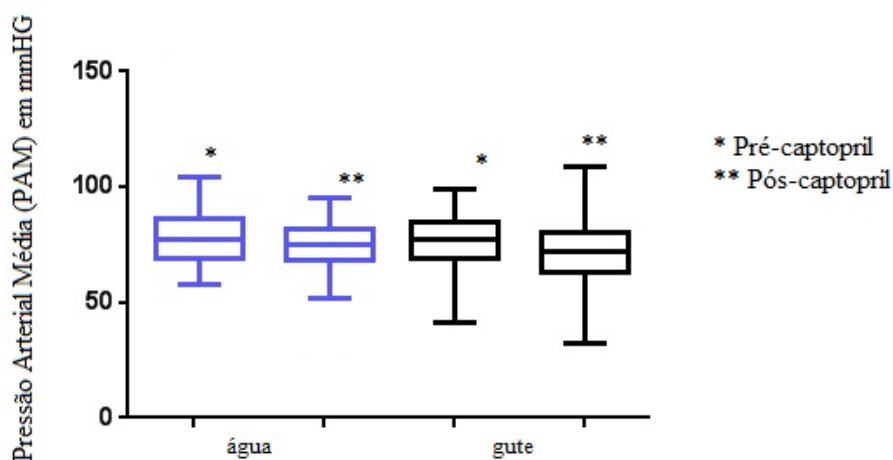
Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos 43 pacientes monitorados no grupo Gute, 9 necessitaram de aumento de dose, sendo a dose inicial de $0,96 \pm 0,26$ mg/Kg/dia (média \pm DP) e a final, $1,56 \pm 0,52$ mg/Kg/dia (média \pm DP).

7.16.3 Comparação entre os grupos

O gráfico 4 abaixo mostra a variação nas medidas de pressão arterial média (PAM) inicial (t=0) e final (t=120 min) para ambos os grupos.

Gráfico 3-Variação dos valores de Pressão Arterial Média (PAM) no pré-(t=0) e pós-captopril (t=120 minutos), por grupo de participantes (ambos os grupos). Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica (Fortaleza, janeiro de 2013 a dezembro de 2013).



Fonte: Elaborado pelo autor

Observa-se pela redução na variável PAM inicial que o captopril causou variação estatisticamente significativa entre o valor inicial (t=0) e final (t=120 min) o que pode ser sugestivo do efeito terapêutico do captopril.

No entanto, um maior número de pacientes do grupo Gute necessitou ajustar a dose de captopril para controle dos níveis pressóricos. Ao se comparar este número de pacientes entre os grupos, através do teste exato de Fisher, observa-se que a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,042$), sendo maior ($n=9$; 20,93%) no grupo Gute que ($n=3$; 6,97%) no grupo água.

7.17 Monitorização da Segurança

7.17.1 Grupo captopril preparado em água

Os marcadores bioquímicos de função renal antes e após captopril apresentaram os seguintes valores para o grupo captopril em água: creatinina (mediana \pm IC) $0,30 \pm 0,80$ contra $0,22 \pm 0,28$ mg/dL ($p = 0,024$), uréia $14,00 \pm 2,80 / 15,00 \pm 2,65$ mg/dL ($p = 0,670$). Esses valores mostram redução significativa para os níveis de creatinina e manutenção dos valores para o marcador uréia (através do teste de Wilcoxon). Não foram observados episódios de hipercalemia. Os valores iniciais e finais dos marcadores bioquímicos encontrados estão resumidos na tabela 9 abaixo.

Tabela 9 Variação nos níveis de marcadores bioquímicos renais no grupo água. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (janeiro a julho de 2013).

Marcadores bioquímicos	Inicial	Final	Valor de <i>p</i>
	Média (\pm DP)		
Creatinina (mg/dL)	0,30 \pm 0,80	0,22 \pm 0,28	0,024
Uréia (mg/dL)	14,00 \pm 2,80	15,00 \pm 2,65	0,670

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.17.2 Outros eventos adversos

Um total de 6 (seis) pacientes (13,95%) teve captopril parcialmente suspenso/interrompido, ou seja, somente de algumas doses, devido episódio de hipotensão.

Um paciente iniciou o captopril com administração a cada 6 (seis) horas, tendo após de 2 (dois) dias a posologia alterada para a cada 8 (oito) horas. Um paciente teve o captopril suspenso por motivo desconhecido.

7.17.3 Grupo captopril preparado em Gute

Os marcadores bioquímicos de função renal antes e após captopril apresentaram os seguintes valores para o grupo captopril em Gute: creatinina (mediana \pm IC) 0,22 \pm 0,31 / 0,22 \pm 0,30 mg/dL ($p=0,891$), uréia 15,00 \pm 2,31 / 10,00 \pm 2,34 mg/dL ($p= 0,273$). Esses resultados mostram manutenção dos níveis de ambos marcadores. Não foram observados episódios de hipercalemia.

Os valores iniciais e finais dos marcadores bioquímicos utilizados encontram-se resumidos na tabela 10 abaixo.

Tabela 10 Variação nos níveis de marcadores bioquímicos renais no grupo Gute. Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica Pediátrica, Fortaleza (julho a dezembro de 2013).

Marcadores bioquímicos	Inicial	Final	Valor de <i>P</i>
	Média (\pm DP)		

Creatinina (mg/dL)	0,22 ± 0,31	0,22 ± 0,30	0,891
Uréia (mg/dL)	15,00 ± 2,31	10,00 ± 2,34	0,273

Fonte: Elaborado pelo autor.

7.17.4 Outros eventos adversos

Episódios de diarreia foram documentados em 4 pacientes (9,30%), sendo a utilização concomitante de antimicrobianos presente em todos estes casos.

Um paciente desenvolveu quadro de hipotensão sintomática associado com déficit da saturação de oxigênio com queda de 47% em relação ao valor de PAM inicial após os primeiros 120 minutos. Neste caso, o captopril foi suspenso.

Em mais 1 (um) caso houve a suspensão/interrupção parcial do captopril, ou seja somente de algumas doses, devido episódio de hipotensão.

7.17.5 Outras informações

No grupo água, os pacientes foram acompanhados em UTI por 3,74 dias (média). Um total de 40 (93,02%) recebeu alta hospitalar ao final do estudo e 3 (6,97%) permaneceram internados. Nenhum óbito foi registrado.

No grupo Gute, os pacientes foram acompanhados em UTI por 3,6 dias (média). Um total de 36 (86,04%) recebeu alta hospitalar, 5 (11,62%) foram transferidos, 1 (2,32%) permaneceu internado ao final do estudo. Um óbito ocorreu (2,32%) duas semanas após a suspensão do captopril devido quadro complicado de sepse. Não foram levantadas suspeitas da relação deste ocorrido com o uso da suspensão de captopril em Gute.

8 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo verificar se as preparações extemporâneas de captopril preparadas com o veículo Gute apresentavam o efeito terapêutico esperado e o mesmo perfil de segurança quando comparada com preparações aquosas do medicamento. Os pacientes eram principalmente infantes internados em UTI após cirurgia cardíaca. Não houve interferência na prescrição, apenas no preparo do captopril, com substituição da água por Gute no grupo experimental.

O efeito do captopril foi monitorado por medida hemodinâmica indireta, através da Pressão Arterial Média (PAM). Esse indicador foi selecionado por sua sensibilidade, tornando-o ideal para verificação do efeito imediato do fármaco em estudo. Apesar de alguns pacientes terem sido coletados através do método oscilométrico (não invasivo), não se espera prejuízos quanto à qualidade da aferição devido às condições da criança em leito de UTI. A oscilometria não é técnica adequada quando na presença de fatores interferentes como movimentos da criança (agitação) e choro, por exemplo. O que neste estudo teve influência insignificante. Além disso, o enchimento e descompressão do manguito eram automáticos e a leitura em monitor, o que diminuiu também a interferência humana (RIBEIRO, MAS; GARCIA, PCR; FIORI, RM).

A coleta de outros marcadores/indicadores possíveis, como os clínicos utilizados na avaliação na classe funcional da ICC, indicação principal do medicamento nesses pacientes, era de execução inviável para o este estudo por conta do tempo previsto para sua execução.

A coleta de dados no grupo experimental ocorreu prospectivamente e no grupo controle, retrospectivamente. Isso representa um viés devido à extração de dados em prontuário médico e subregistro de informações, como também pela ausência de busca ativa e abordagem direta de prescritores e cuidadores para detecção de casos suspeitos de evento adverso no grupo controle retrospectivo (água), tornando a qualidade dos dados obtidos para esse grupo menos fidedigna.

Apesar do tempo de ação máxima do captopril ser de 90 minutos, segundo a literatura (MICROMEDEX, 2014), a pressão arterial média (PAM) foi registrada antes da administração do captopril ($t=0$) e após 120 minutos, sendo a medida final.

Alguns trabalhos monitoraram a variação máxima na pressão arterial tanto em adultos quanto em crianças com ICC secundária a doenças congênitas cardíacas.

Scammell e colaboradores (1989) monitoraram a pressão arterial sistêmica em 12 pacientes pediátricos com diagnóstico de ICC durante 120 minutos com aferições a cada 15 minutos, totalizando 9 (nove) medidas. Orchard e Wilson também avaliaram efeito do captopril após sua primeira administração em 66 crianças com ICC através da aferição da pressão arterial a cada 15 minutos (até tempo máximo de 90 minutos). Em ambos os estudos a redução dos valores de pressão arterial sistólica foi significativa nos 90 minutos após administração do fármaco. Nesses dois seguimentos o objetivo da monitorização foi descrever a incidência de episódios hipotensivos como parâmetro de segurança do fármaco no caso da insuficiência cardíaca congestiva. À época do primeiro estudo, o captopril ainda era fármaco recém-lançado e a indicação dada para o mesmo era de agente antihipertensivo. A sua indicação para pacientes com ICC era mais bem investigada em adultos e o fármaco estava sendo introduzido nos cuidados de crianças com essa patologia e existia uma preocupação com o risco de hipotensão nesses pacientes visto os mesmos não possuírem essencialmente níveis pressóricos elevados. No caso do presente estudo, o objetivo foi utilizar a redução imediata da pressão arterial sistêmica como indicador de efeito do fármaco quando veiculado no Gute.

Nos estudos de Scammell e colaboradores (1989) e Orchard e Wilson (2010), citados anteriormente, a Pressão Arterial Sistólica (PAS), variável hemodinâmica direta foi utilizada, já no presente trabalho a Pressão Arterial Média (PAM), medida hemodinâmica indireta rotineiramente utilizada em unidades de tratamento intensivo foi a variável empregada. Isso pode ser justificado pelo fato de a pressão arterial média ser o valor que melhor determina a pressão de perfusão, oferecendo uma importante indicação das alterações da pressão arterial. Uma única medida na pressão arterial média pode mostrar uma tendência e ser mais fácil de interpretar do que mudanças nas pressões sistólica e diastólica, as quais muitas vezes movem-se em diferentes direções. Na prática clínica, utiliza-se essa variável hemodinâmica para monitorização contínua de picos hipertensivos e episódios hipotensivos, sendo o tratamento da hipotensão frequentemente baseado em seus valores. A PAM orienta na prática clínica, por exemplo, a decisão e manejo clínico para casos de hipotensão que necessitem da administração de volume ou drogas inotrópicas, sendo ainda marcador importante para diagnóstico e tratamento do choque (RIBEIRO, GARCIA, & FIORI, 2007).

As crianças com cardiopatias como as participantes no nosso estudo não possuem níveis elevados de pressão arterial sistêmica, ou seja, normalmente não ocorrem casos de hipertensão arterial nesses pacientes. Porém, existem vários fatores que podem aumentar a pressão arterial sistêmica no pós-operatório imediato dessas crianças como a dor, hipotermia, hipóxia, acidose, hipovolemia incipiente, descarga simpática relacionada ao despertar (JOAO & JUNIOR, 2003). Nesses casos, a hipertensão é considerada como efeito colateral ao procedimento cirúrgico, sendo indesejável e relacionada com ruptura das suturas e conseqüentes sangramentos. Os procedimentos iniciais para controle dos níveis pressóricos são sedoanalgesia e correção volêmica. O medicamento de escolha para controle de picos hipertensivos é o nitroprusseto de sódio em infusão contínua na dose de 0,5 a 10 µg/kg/min. Após a estabilização e havendo possibilidade de utilização da via oral, persistindo a hipertensão, podem ser prescritos a hidralazina (3 a 5 mg/kg/dia), nifedipina (0,5 a 2 mg/kg/dia), captopril (1 a 3 mg/kg/dia) e propanolol (1 a 4 mg/kg/dia) (JOAO & JUNIOR, 2003).

No presente trabalho, a necessidade expressa do controle dos níveis pressóricos devido a picos hipertensivos incidentes no período pós-cirúrgico não foi critério de seleção dos participantes. Ou seja, mesmo pacientes não hipertensos que utilizassem captopril devido seu efeito como inibidor do remodelamento cardíaco (efeito protetor benéfico para os casos de ICC) foram incluídos. Contudo, mesmo para tais indicações, variações na pressão arterial sistêmica podem ser sugestivas do efeito imediato do captopril por conta de sua ação inibitória no sistema renina-angiotensina-aldosterona como observado nos estudos de Scammell (1989), Orchard e Wilson (2010).

Atualmente, sabe-se que o captopril, assim como os outros IECA, possui vários mecanismos de ação. Em primeiro lugar, ele inibe a formação da angiotensina, em segundo, diminui a degradação da bradicinina e, em terceiro, inibe liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas. Os efeitos benéficos do captopril logo se devem a combinação da diminuição da pós-carga com inibição prolongada da retenção de sal e água. Todos estes efeitos trazem significativo relaxamento vascular, redução da pós-carga e melhora do débito cardíaco (GANTENBEIRN, 2008).

Em relação à monitorização do efeito terapêutico imediato do captopril, sobre a no grupo que recebeu captopril preparado em água, a PAM sofreu redução de 3,63 mm Hg após 120 minutos da administração da primeira dose de captopril, como

pode se observar pelo resultado do teste t para amostras pareadas ($p=0,016$). Por outro lado, nas crianças do grupo Gute a redução da PAM foi de 4,68 mmHg após 120 minutos da administração da primeira dose de captopril, como pode se observar pelo resultado do teste t para amostras pareadas ($p=0,013$).

Neste seguimento, a medida da PAM foi realizada somente aos 120 minutos após administração da FE o que caracteriza uma limitação metodológica, visto que o tempo de ação máxima do fármaco, ser menor como demonstrado pelos dois estudos citados. Porém, mesmo com tempo maior para aferição da PAM, a redução observada em ambos os grupos, água e Gute, foi estatisticamente significativa ($p=0,016$ e $p=0,013$).

Esses resultados evidenciam a manutenção do efeito terapêutico esperado do mesmo quando suspenso em Gute. Cabe salientar que o uso da FE em Gute apresenta a vantagem de dispensar o preparo diário de suspensão em água.

A distribuição das variáveis demográficas e clínicas mostrou que os dois grupos eram comparáveis, não apresentando diferenças significativas nas características das crianças.

A realização do seguimento foi restrita ao ambiente de UTI o que, no caso do estudo, pode ser considerado como ponto positivo por favorecer medida precisa e confiável da PAM, devido à redução de interferentes externos como, por exemplo, agitação e choro das crianças (RIBEIRO, GARCIA, & FIORI, 2007).

Quando se comparou o número de crianças que necessitou de ajuste da dose de captopril em ambos os grupos, observou-se que esse evento foi três vezes mais freqüente no grupo Gute do que no grupo água. Em todos os casos observados o ajuste de dose foi realizado devido necessidade de controle dos níveis pressóricos. A dose média final de captopril, após ajuste da dose, foi de $1,23 \pm 0,31$ mg/Kg/dia (variação: 1,06-1,54) no grupo água e de $1,56 \pm 0,53$ mg/Kg/dia (variação: 1,0-2,0) no grupo Gute. Em nenhum destes casos houve prescrição de doses acima das recomendadas. Esse fato levanta dúvidas quanto a estabilidade ou variabilidade das suspensões de captopril em Gute. O que se esperava é que, com os excipientes presentes na composição do Gute, a questão da estabilidade físico-química fosse melhorada. Neste estudo foi estipulado, com base em literatura, um prazo de validade de 7 dias para a suspensão de Gute em água. Porém estudos de estabilidade não foram, ainda, realizados. O ideal é definir o tempo de utilização da suspensão preparada com Gute, baseada em dados de estudos de estabilidade físico-química. O que não foi realizado.

O fato de mais crianças no grupo Gute terem precisado de ajuste de dose do que no grupo água levanta dúvidas quanto à estabilidade do captopril em Gute pelo período de 7 dias (prazo de validade estipulado), além da variabilidade da qualidade das FE preparadas dadas as condições de preparo e armazenamento. Não se sabe, por exemplo, se houve influência do tipo de embalagem escolhido para a estabilidade da suspensão de captopril. Devido a peculiaridades entre os dois tipos de embalagem primária utilizadas nos dois grupos, água e Gute, diferenças na estabilidade das suspensões não devem ser descartadas e isso deve ser analisado em estudos de posteriores. Alguns problemas foram observados devido ao imperfeito encaixe do adaptador para dosador e o frasco de vidro. Em pelo menos uma ocasião isso resultou em mau acondicionamento da FE de captopril (Lote 3ME1CAPT3) o qual foi encontrado com frasco aberto na geladeira da unidade por pelo menos dois dias.

Mesmo tendo sido confiscado pela equipe de pesquisadores, alguns pacientes do grupo Gute podem ter utilizado a suspensão nessas condições não desejadas de armazenamento. No caso, o lote confiscado foi aprovado em microbiológica, tendo o laudo mostrado conformidade com recomendação em bases legais, mesmo tendo ocorrido crescimento bacteriano (30 UFC/mL) e fúngico (10 UFC/mL). Estes valores estão inteiramente em conformidade com a qualidade microbiológica de medicamentos líquidos destinados a administração por via oral (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª Ed., 2010). O que é um indício da qualidade do sistema de conservação utilizado na formulação do Gute.

Além disso, a diferente formulação e forma de apresentação da suspensão de captopril em Gute pode ter influenciado a equipe negativamente a equipe de enfermagem e esse fato não pode ser desconsiderado.

Como a avaliação da estabilidade físico-química do captopril em Gute, ainda será executada, são válidas sugestões de situações de armazenamento como as ocorridas durante a realização desta monitorização clínica, simulando condições reais de utilização. Diferenças observadas entre os dois grupos, água e Gute, como a maior necessidade de ajuste de dose, faz-nos questionar a estabilidade físico-química do captopril em Gute, como também de outras características dado o sistema de armazenamento utilizado durante o seguimento, reforçando a necessidade da escolha de embalagem primária mais adequada (NAHATA & ALLEN, 2006).

Outro ponto importante é que ao se triturar os comprimidos e misturá-los à água, guardando a suspensão aquosa por um menor tempo (12 horas), o tempo de

exposição ao oxigênio se torna mínimo. Essa vantagem é contrabalançada com a necessidade de múltiplas manipulações (de acordo com a posologia e número de pacientes a serem atendidos) além do desperdício do excesso de formulação obtida. Isso sem levar em conta a palatabilidade.

Além disso, o Gute foi elaborado para ser utilizado de forma ampla, sem especificidade para um ou outro fármaco. Por isso ele tem EDTA (como agente quelante), mas não possui agente antioxidante direto (como o ácido ascórbico), o que poderia incrementar a proteção contra oxidação do captopril (KADIN, 1992).

Neste seguimento, não foi possível correlacionar o efeito final na variação da PAM com o lote de suspensão de captopril administrado, o que poderia dar direcionamento a algumas dessas dúvidas levantadas. O sistema de distribuição de medicamentos adotado na unidade é do tipo coletivo e não há, na rotina da enfermagem, registro dos medicamentos administrados por lote. Isso seria possível caso o sistema de distribuição fosse do tipo dose unitária. No hospital, local de estudo, o sistema de distribuição por dose individualizada é realizado somente para pacientes adultos e mesmo nas enfermarias pediátricas não há ainda esse tipo de dispensação de medicamentos. Já foi descrito em publicações científicas que o sistema de distribuição hospitalar de medicamentos através do sistema de dose unitária apresenta características desejáveis tais como redução dos custos, minimização dos riscos de erros de administração de medicamentos, sendo desejável também para o rastreamento de medicamentos envolvidos com reações adversas e desvio de qualidade (NETO, 2005).

Quanto à avaliação da segurança das FE não foi encontrado, para realização do monitoramento, foram escolhidos alguns marcadores de efeitos colaterais relacionados ao captopril, no caso os marcadores de função renal. Em relação aos níveis de uréia e creatinina, não foi verificada variação significativa entre os valores iniciais e finais (após uma semana do início do captopril). Resultado semelhante foi obtido nos estudos de Orchard e Wilson (2010).

Os eventos adversos incidentes nos participantes do nosso estudo (no grupo Gute) foram diarreia, hipotensão severa, déficit da saturação de oxigênio e episódios de hipotensão. Enquanto que no grupo água somente episódios de hipotensão foram detectados. Não se pode correlacionar a ocorrência de tais eventos ao Gute, porém mais investigações se fazem necessárias. Os episódios de diarreia ocorreram todos em casos onde os participantes estavam em uso de antimicrobiano suspeito de causar tal reação.

Além disso, como as crianças do grupo água foram monitoradas através de registro em prontuário o efeito da subnotificação dos relatos deve ser considerado.

O tempo de seguimento e o número de participantes limitado podem acarretar num poder reduzido de detecção para outros eventos adversos. Estudos multicêntricos, envolvendo serviços de farmacovigilância hospitalar e notificação ativa de casos suspeitos em vários hospitais pode aumentar a sensibilidade desse tipo de monitorização.

Além disso, possíveis alterações hematológicas tais como neutropenia, leucopenia, trombocitopenia não puderam ser investigadas neste estudo porque exigiriam um tempo de monitoramento maior. Sabe-se que eventos deste tipo, geralmente, ocorrem após 2 a 3 semanas do início do uso de captopril e ocorrem com mais frequência em crianças com co-diagnóstico de Síndrome de *Down* (EDWARDS, COULTER, BEASLEY, & MACINTOSH, 1987).

Foram considerados como desfechos transferências, altas e óbitos. No grupo Gute ocorreu um óbito de um paciente de 2 anos de idade (sexo masculino) internado em UTI desde o nascimento devido a diversas alterações congênicas, com diagnóstico de disfunção ventricular e regurgitação da valva átrio-ventricular. O mesmo já havia passado por, no mínimo, 3 (três) procedimentos cirúrgicos, encontrando-se em fila de espera para transplante cardíaco. O uso do captopril no veículo Gute ocorreu durante os sete dias de monitorização e mais 18 dias posteriores, sendo suspenso após diagnóstico de sepse devido ao risco de hipotensão relacionada à sepse (NEOFAX, 2011). O óbito ocorreu duas semanas após a suspensão do captopril.

A descrição do consumo de medicamentos em ambos os grupos reforça a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos cardiovasculares. Em ambos os grupos o medicamento mais prescritos foram o captopril e a furosemida seguida dos medicamentos omeprazol e bromoprida. Houve diferença em relação à classe terapêutica mais prescrita entre os grupos, sendo maior para cardiovasculares no grupo Gute e de antimicrobianos sistêmicos no grupo água. Os achados no grupo Gute foram semelhantes ao encontrado em estudo realizado por Bajcetic e colaboradores (2005) que avaliou durante dois anos a prescrição de medicamentos em unidade cardiológica pediátrica de hospital europeu (BAJCETIC, et al., 2005), onde a classe de medicamentos cardiovasculares foi a mais prescrita.

No grupo água, dos 14 itens (medicamentos cardiovasculares) prescritos, mais da metade (66,47%) necessita de alteração de forma farmacêutica para

administração, sendo medicamentos ausentes em formulação apropriada: furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida, citrato de sildenafil, carverdilol e cloridrato de amiodarona.

No grupo Gute, dos 12 itens (medicamentos cardiovasculares) prescritos, mais da metade (58,33%) necessita de alteração de forma farmacêutica para administração, sendo medicamentos ausentes em formulação apropriada: furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida, citrato de sildenafil, carverdilol e cloridrato de amiodarona.

O medicamento cardiovascular digoxina, cardiotônico essencial para alguns casos de insuficiência cardíaca, não foi considerado na avaliação por ser disponibilizado no local de estudo na sua forma farmacêutica oral líquida. Porém, quando do uso domiciliar desse medicamento a facilidade de acesso e disponibilização dessa apresentação comercial pode ser limitada o que pode prejudicar o tratamento medicamentoso o que é mais crítico pelo fato de se tratar de medicamento de estreita janela terapêutica.

Pasquali e colaboradores também observaram uma elevada taxa de prescrição de diuréticos, no caso furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida em seu estudo que descreveu o uso de medicamentos cardiovasculares em unidade pediátrica de hospital americano (PASQUALI, HALL, & SLONIM, 2008). Isso demonstra a importância desses medicamentos juntamente com os inibidores do sistema renina e angiotensina para o tratamento da insuficiência cardíaca, que no caso desses pacientes, é secundária ao defeito cardíaco congênito (AZEKA, et al., 2008). Esses medicamentos também são considerados como problema em pediatria por deficiência quanto à forma apropriada. O Gute pode ser ferramenta prática para adaptação de uma série de medicamentos considerados como problemas em relação às formulações pediátricas e mais estudos se fazem necessários para testar e melhor basear a veiculação de cada fármaco prioritário como os observados em estudos locais (COSTA, REY, & COELHO, , 2009; COSTA, LIMA, & COELHO, 2009; DANTAS, MATOS, & DANTAS, 2009).

Formulações obtidas com Gute, mesmo que com tempo de prateleira reduzido dadas as características de cada fármaco a ser veiculado, como o captopril, são importantes também considerando o pós-cirúrgico domiciliar das crianças que os utilizam. Nesse estudo foi observado que 30 (34,88%) dos participantes receberam prescrição de pelo menos um medicamento com necessidade de alteração de forma para

administração ao receber alta hospitalar, mesmo após intervenção cirúrgica. Esse resultado reflete a realidade da carência de formulações apropriadas para crianças no Brasil, tal como em outros países (COELHO et al., 2013; NUNN, 2003; PATEL et al., 2011).

Além disso atenção dada aos cuidadores em relação à forma de preparo, administração e estabilidade das FE domiciliares. Esse fato ainda justifica realização de estudos de monitorização clínica dessas crianças quando em atendimento ambulatorial, ampliando assim as possibilidades de análise principalmente em relação à estabilidade terapêutica, físico-química, microbiologia, além de segurança e aceitação e adesão ao tratamento com a utilização de FE preparadas com o veículo Gute a médio e longo prazo.

No local de estudo, não fazia parte da equipe multiprofissional farmacêutico especialista em farmácia clínica. A orientação dada pelos profissionais no momento da alta hospitalar era limitada e poderia ser melhorada com intervenção e atenção farmacêutica para melhor manejo dos medicamentos com necessidade de adaptação por parte dos cuidadores e profissionais. A existência de profissionais especialistas exercendo tal função nos hospitais brasileiros e ainda é limitada somente a algumas instituições-escola (hospitais universitários).

Estudos como este, de monitoramento clínico de FE, são raros sendo mais comumente encontrados em literatura estudos que se limitam a estabilidade físico-química e microbiológica das mesmas.

É consenso atualmente que o emprego de formulações extemporâneas deve ser realizado como um último recurso e os profissionais de saúde devem, antes de tudo, unir esforços para garantir que formas farmacêuticas apropriadas estejam disponíveis sempre que possível (NUNN, 2003; NUNN; AINDOW; WOODS, 2012). Contudo, essa situação "ideal" dificilmente será alcançada em curto prazo, principalmente onde os recursos são limitados. O desenvolvimento de veículo adequado para preparo de formulações extemporâneas de uso pediátrico pode facilitar muito a rotina diária de profissionais de saúde e de cuidadores de pacientes pediátricos (tanto em serviços de saúde quanto nos domicílios), dada a carência de medicamentos em formas apropriadas para as necessidades desses (FINCHER, 1986).

O fato de um número maior de crianças ter necessitado de ajustes de doses com o uso da FE de captpril em Gute não anula o potencial desse veículo. Apenas reflete a necessidade de mais estudos e padronização do seu uso em relação a escolha da

forma concentrada e dispositivo dosadores e material de embalagem adequados, considerando também dados de estudos de estabilidade físico-química.

Apesar de não conclusivos, os resultados do presente trabalho enriquecem as informações acerca do veículo Gute, novo produto destinado a preparação de FE de medicamentos ausentes em formulação apropriada para uso pediátrico.

9 CONCLUSÃO

Formulações extemporâneas preparadas com o veículo Gute, mantiveram o efeito esperado do captopril. Isso pôde ser observado pela redução na pressão arterial sistêmica após administração das FE em crianças internadas para tratamento clínico e cirúrgico de cardiopatias. No entanto, no caso da FE em Gute, houve uma maior frequência da necessidade de ajuste de dose, o que poderia sugerir uma menor estabilidade do fármaco no veículo, considerando o tempo de uso de sete dias para o Gute, com relação à água. Porém, a comparação de dados obtidos de forma prospectiva, com o devido cuidado metodológico com dados retrospectivos extraídos de prontuários médicos (grupo de controle histórico) deixa margem a dúvidas quanto à comparabilidade, exigindo maiores estudos, além disso, em nenhum dos casos a dose após ajuste foi maior que a dose recomendada para o perfil de pacientes do estudo. Por conta disso, clinicamente essa diferença encontrada pode ser considerada irrelevante.

Faz-se necessário também estudo de estabilidade para melhor caracterização da estabilidade físico-química e microbiológica, além da avaliação e seleção de adequado sistema de armazenamento para FE preparadas com o Gute. Monitorização da estabilidade terapêutica como a realizada nesse estudo não substitui ensaio de biodisponibilidade, porém pode ser útil para melhorar a informação clínica de formulações extemporâneas, principalmente quando da avaliação de produto próprio destinado ao preparo extemporâneo de medicamentos pediátricos, no caso o veículo Gute.

10 REFERÊNCIAS

- AAGAARD, L., & HANSEN, E. (2011). Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical of Pharmacology* , 71 (5), 751-757.
- ALEHAN, D., & OZKUTLU, S. (1998). Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms. *Am Heart J.* , 135 (4), 598-603.
- ALLEN, L., & ERICKSON, M. (1986). Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm* , 53, 2179-2184.
- American Society of Hospital Pharmacists. (1987). *Handbook of Extemporaneous Preparation*.
- ANAIZI, N., & SWENSON, C. (1993). Instability of aqueous captopril solutions. *American Journal of Hospital Pharmacy* , 50, 486-488.
- ANVISA. (2014). Acesso em 15 de 06 de 2014, disponível em Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico:
http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cloranfenicol6.htm
- ANVISA. (2014). *Farmacovigilância - Glossário NOTIVISA*. Acesso em 08 de 07 de 2014, disponível em Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>
- ANVISA. (2007). *RDC Nº 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília.
- ASPEN . (2014). Acesso em 07 de 07 de 2014, disponível em
<http://www.aspenpharma.com.au/products/details/index/id/324/product/Capoten>
- AULTON, M. (2007). *Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Recherche* , 67.
- AZEKA, E., VASCONCELOS, L., CIPPICIANI, T., OLIVEIRA, A., BARBOSA, D., LEITE, R., et al. (2008). Insuficiência cardíaca congestiva em crianças: do tratamento farmacológico ao transplante. *Rev Med* , 99-104.
- BAIARDI, A., CECI, M., FELISI, L., CANTARUTTI, GIROTTO, S., STURKENBOOM, S., et al. (2010). In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatrica* , 99, 544-549.

- BAIARDI, P., CECI, A., FELISI, M., CANTARUTTI, L., GIROTTO, S., STUKENBOOM, S., et al. (2010). In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatrica* , 99, 544-549.
- BAJCETIC, M., JELISAVCIC, E., MITROVIC, E., DIVAC, S., ER, S., SAMARDIC, E., et al. (2005). Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol* , 61, 775-779.
- BALLARD, C., PETERSON, G., THOMPSON, A., & BEGGS, S. (2013). Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *Journal of Paediatrics and Child Health* , 49, 38-42.
- BARBOSA, R. (2012). *Desenvolvimento de preparação extemporânea para uso em pacientes infantis em instituições hospitalares do estado do Ceará*. Universidade Federal do Ceará.
- BATES. (2012). Pediatric cardiovascular safety: Challenges in drug and device development and clinical application. *American Heart Journal* , 164 (4), 481-492.
- BEGGS, S., CRANSWICK, N., & REED, M. (2005). Improving drug use for children in the developing world. *Arch Dis Child* , 90, 1091-1093.
- BELLIS, J., KIRKHAM, J., THIESEN, S., CONROY, E., BRACKEN, L., MANNIX, H., et al. (2013). Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine* , 11 (238), 1-8.
- BHATT, M., THOMAS, J., & MONDA, T. (2011). Variation in captopril formulations in pharmacies across Canada. *Paediatr Child Health* , 16 (4), 30-32.
- BHAVEN, C., MEHTA, D., & CHHAIYA, S. (2013). Drug lag for cardiovascular drug approvals in India compared with the US and EU approvals. *Indian Heart J* , 65 (1), 24-29.
- BIFANO, E., SPRINGER, J., WILLIAMS, M., & STREETEN, D. (1982). Treatment of neonatal hypertension with Captopril. *J Pediatr* , 1, 143-146.
- BNF. (2014). *British National Formulary*. BMJ Group, RCPCH Publications Ltd and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- BRASIL. (2007). *Resolução da Diretoria Colegiada 67/2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. (1998). *PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998*. MS-DECIT.
- BRION, F., NUNN, A., & RIEUTORD, A. (2003). Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatrica* , 92, 486-490.

(2007). *British Pharmacopoeia*.

CARVALHO, C., RIBEIRO, M., BONILHA, M., JUNIOR, M., PROCIANO, R., & SILVEIRA, R. (2012). Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *Jornal de Pediatria* , 88 (6), 465-470.

CECI, A., FELISI, M., BAIARDI, P., BONIFAZI, F., CATAPANO, M., & GIAQUINTO. (2006). Medicines for children licensed by the European Medicine Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* , 62, 947-952.

CHAN, D., SATO, A., & CLAYBAUGH, J. (1994). Degradation of captopril in solutions compounded from tablets and standard powder. *Am J Hosp Pharm* , 1205-1207.

CHAN, M., NAHAS, M., FERNANDO, O., SWENY, P., FARRINGTON, K., & MOORHEAD, J. (1981). Captopril in hypertension after renal transplantation. *Postgraduate Medical Journal* , 60, 132-134.

CHOONARA, I., & CONROY, S. (2002). Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* , 25, 1-5.

COELHO, H., REY, L., MEDEIROS, M., BARBOSA, R., FONSECA, S., & COSTA, P. (2013). A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr* , 89 (2), 171-178.

COHEN, E., GOLDMAN, R., RAGONE, A., & ULERYK, E. (2010). Child vs Adult Randomized Controlled Trials in Specialist Journals. *ARCH PEDIATR ADOLESC* , 164, 283-288. (2008). *Commission of the European Communities. Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EC) No 1768/92. Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. European Medicines Agency.

CONWAY, J., BERO, L., ONDARI, C., & WASANI, K. (2013). Review of the Quality of Pediatric Medications in Developing Countries. *Journal Of Pharmaceutical Sciences* , 1433, 1419.

COSTA, LIMA, & COELHO. (2009). Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* , 45, 57-66.

COSTA, R., RIBEIRO, M., PEREIRA, F., PEDRA, S., JATENE, I., FERREIRO, C., et al. (2013). Fechamento Percutâneo versus Cirúrgico da Comunicação Interatrial em Crianças e Adolescentes. *Arq Bras Cardiol* , 100 (4), 347-354.

COSTA, REY, & COELHO. (2009). Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *Jornal de Pediatria* , 85 (3), 229-235.

- CRAMER, K., WIEBE, N., MOYER, V., & L, H. (2005). Children in reviews: Methodological issues in child-relevant evidence syntheses. *BMC Pediatrics* , 5 (38), 1-11.
- CROM, C. (1994). Pharmacokinetics in the Child. *Environmental Health Perspectives* , 102, 113-117.
- CUZZOLIN, L., ATZEI, A., & FANOS, V. (2006). Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* , 5, 703-718.
- DANTAS, F., & DANTAS, S. (2009). Prescrição e administração de formulações farmacêuticas não apropriadas para uso pediátrico.
- DANTAS, F., MATOS, V., & DANTAS, S. (2009). *Prescrição e administração de formulações farmacêuticas não apropriadas para uso pediátrico*. Fortaleza.
- DESSI, A., SALEMI, C., & FANOS, V. (2010). Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci* , 32, 120-124.
- Dos SANTOS, L., & HEINECKB, I. (2012). Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp* , 36 (4), 180-186.
- DOTAN, A., & LORBER, A. (2013). Congestive heart failure with diffuse neonatal hemangiomas – case report and literature review. *Acta Paediatrica* , 102, 232-234.
- DRESSMAN, J., & POUST, R. (1983). Stability of allopurinol and five antineoplastics in suspension. *Am J Hosp Pharm* , 40, 616-618.
- DUARTE, D., & FONSECA, H. (2008). Melhores medicamentos em Pediatria. 39 (1), 17-22.
- EDWARDS, L., COULTER, D., BEASLEY, D., & MACINTOSH, D. (1987). Captopril: 4 years of post marketing surveillance of all patients in New Zealand. *Br. J. clin. Pharmac.* , 23, 529-536.
- ELION, G., CALLAHAN, S., & BIEBER, S. (1961). A summary of investigations with 6-[(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl)thio] purine. *Cancer Chemother Rep* , 14, 93-98.
- EMEA. (2001). *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*. European Medicines Agency, London.
- ERDOS, E. (2004). The discovery of captopril: reply. *Faseb Journal* , 226.
- ESCRIBANO, G., TORRADO, D., & TORRADO, D. (2005). Stability study of an aqueous formulation of captopril at 1 mg/ml. *Farm Hosp* , 29 (1), 30-36.

- ESQUIVEL, M., VELAZQUEZ-ARMENTA, Y., & NAVA-OCAMPO, A. (2004). Experience of a Mexican paediatric hospital preparing oral extemporaneous formulations. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* , 6 (1), 24-28.
- FANA, C., PAI-THAKUR, R., PHUAPRADIT, W., ZHANG, L., TIAN, H., MALICK, W., et al. (2009). Impact of polymers on dissolution performance of an amorphous gelleable drug from surface-coated beads. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 37 (1), 1-10.
- FANAROFF, J., & FANAROFF, A. (2006). Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* , 11, 174-181.
- FERREIRA, L., IBIAPINA, C., MACHADO, M., & TAVARES, E. (2012). A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras* , 58 (1), 82-87.
- FINCHER, J. (1986). *Dictionary of Pharmacy*. University of South Carolina Press.
- FLETCHER, R., FLETCHER, S., & WAGNER, E. (1996). *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais* (3 ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.
- FLYNN, JTDSR, DANIELS, SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr*. 2006; 149:746–754.
- FRAGON. (2014). *Syrup Vehicle*. Acesso em 15 de 06 de 2014, disponível em file:///C:/Users/Abreu/Downloads/ora_humco.pdf
- GALICIA-ESQUIVEL, M., VELAZQUEZ-ARMENTA, Y., & NAVA-OCAMPO, A. (2004). Experience of a Mexican paediatric hospital preparing oral extemporaneous formulations. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* , 6 (1), 24-28.
- GANTENBEIRN, M., BAUERSFELD, H., BAENZIGER, O., & FREY, B. (2008). Side effects of angiotensin converting enzyme inhibitor Side effects of angiotensin converting enzyme inhibitor. *J. Perinat. Med.* , 36, 448-452.
- GARG, A., GARG, S., & SHE, W. (2011). Development of an extemporaneous oral liquid formulation of oxandrolone and its stability evaluation. *Burns* , 1150-1153.
- GAVRAS, H. (2004). The discovery of captopril: reply. *Faseb Journal* , 225.
- GHULAM, A., KEEN, K., TULEU, C., WONG, I., & LONG, P. (2007). Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids. *Ann Pharmacother* , 41 (5), 857-860.
- GHULAM, A., KEEN, K., TULEU, C., WONG, I., & LONG, P. (2007). Poor preservation efficacy versus quality safety of pediatric extemporaneous liquids. *Annals od Pharmacotherapy* , 41 (5), 857-860.
- GIACHETTO, G., TELECHEA, H., SPERANZA, N., OYARZUN, M., NANNI, L., &

- MENCHACA, A. (2011). Vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine* , 12 (6), 250-254.
- GLASS, B., & HAYWOOD, A. (2006). Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Sci* , 398-426.
- GLEASON, M., ROLOFF, J., CYRAN, S., WEBER, H., BAYLEN, B., & J, M. (1993). Captopril-Induced Bone Marrow Suppression in Two Cardiac Patients with Trisomy 21. *Pediatr Cardiol* , 14, 227-229.
- GRENIER, M., FIOVARANTI, F., TRUESDELL, S., & MENDELSON, A. (2000). Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review. *Progress in Pediatric Cardiology* (12), 91-111.
- GRYLLAKI-BERGER, M., PODILSKY, G., WIDMER, N., GLOOR, S., & TESTA, B. (2007). The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients. *European Association of Hospital Pharmacists* , 13 (3), 67-72.
- HEENEY, M., WHORTON, M., HOWARD, T., JOHNSON, C., & WARE, R. (2004). Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions. *J Pediatric Hematol Oncol* , 26, 179-184.
- HELIN-TANNINEN, M; NAARANLAHTI, T; KONTRA, K; SAVOLAINEN, K. Nifedipine capsules may provide a viable alternative to oral powders for paediatric patients. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32: 49–55.
- HIRST, A., & SLOAN, R. (2002). *Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care*. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- HSIEN, L., BREDDAMAN, E., FROBEL, A., HEUSCH, A., SCHIMDT, K., & LAER, S. (2008). Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* .
- HUMCO. (2014). *Cherry Syrup Oral Flavouring Vehicle*. Acesso em 15 de 06 de 2014, disponível em file:///C:/Users/Abreu/Downloads/ora_humco.pdf
- JOAO, P., & JUNIOR, F. (2003). Cuidados imediatos no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Jornal de Pediatria* , 79, 213-222.
- KADIN, H., & POET, R. (1982). Sequential electrochemical reduction, solvent partition, and automated thiol colorimetry for urinary captopril and its disulfides. *J Pharm Sci* , 71, 1134-1138.
- KEARNS, G. (2000). Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol* , 106 (3), 128-138.
- KEARNS, G. (2000). Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges. 106 (3), 128-138.

- KEMPER, MERKUS, M., WIERENGA, P., VAN, R., WERF, V., LIE, A., et al. (2011). Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Pediatric Anesthesia*, *21*, 183-189.
- KIMBLAND, E., NYDERT, P., ODLIND, V., BOTTIGER, O., & LINDEMALM, S. (2012). Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. *Acta Paediatrica*, *111*, 772-778.
- KLASSEN, T., HARTLING, L., CRAIG, J., & OFFRINGA, M. (2008). Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High-Quality Trial Evidence in Children. *PLoS Med*, *5* (8).
- KROCHMAL, L. (2009). Considerations before choosing (extemporaneously) compounded products. *Dermatologic Therapy*, *22*, 225-228.
- LAER, S., TS, M., & BEHN, F. (2002). Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart j*, *143*, 916-992.
- LAM, M. (2011). Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*, *31* (2), 162-192.
- LASS, J., & LUTSAR, N. (2012). Hospitalised Estonian newborns are exposed to a significant amount of potentially toxic excipients. *Eur J Hosp Pharm*, *19* (2), 120-136.
- LASS, J., IRS, A., PISAREV, H., LEINEMANN, T., & LUTSAR, I. (2011). Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *20*, 474-481.
- LASS, J., KAAR, R., JOGI, K., VARENDI, H., METSVAHT, T., & LUTSAR, H. (2011). Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*, *67*, 1263-1271.
- LEE, C., & MASON, L. (2001). Pediatric cardiac emergencies. *Anesthesiology Clinics Of North America*, 287-305.
- LI J, Z. G. (2006). Diverse effects of dopamine on systemic hemodynamic status and oxygen transport in neonates after the Norwood Procedure. *J Am Coll Cardiol.*, *48*, 1859-1864.
- LOPEZ, S., MULLA, H., DURWARD, A., & TIBBY, S. (2010). Extended-interval gentamicin: Population pharmacokinetics in pediatric critical illness. *Pediatric Critical Care Medicine*, *11* (2), 267-274.
- LUNA, F. (1998). Sequência Básica na Elaboração de Protocolos de Pesquisa. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *71* (6).

- LYE, M., YOUW, K., LIM, L., CHAN, S., CHAN, E., & HO, P. (1997). Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm* , 54, 2483-2487.
- MA, Z., SHENG, M., MING-FENG, D., WANG, J., & WANG, L. (2009). Effect of Captopril on Pulmonary Artery Pressure Following Corrective Surgery for Tetralogy of Fallot. *J Card Surg* , 553-557.
- Martindale Pharma. (2014). Acesso em 07 de 07 de 2014, disponível em <http://www.martindalepharma.co.uk/>
- MASON, J., PIRMOHAMED, M., & NUNN, T. (2012). MASON, J.; PIRMOHAMED, M.;
- NUNN Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur Journal Pharmacol* , 68, 21-28.
- McGONIGLE, L., BEAUDRY, M., & COE, J. (1987). Recovery from neonatal myocardial dysfunction after treatment of acute hypertension. *Archives of Disease in Childhood* , 62, 614-627.
- MEDEIROS, M. (2014). *Avaliação Sensorial de formulações Extemporâneas de Medicamentos Cardiovasculares Preparadas com o Veículo "Gute" e Utilizadas em Pacientes Pediátricos*. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- MENNELLA, J., BEAUCHAMP, & GK. (2008). Optimizing Oral Medications for Children. *Clin Ther* , 30 (11), 2120-2132.
- MEREMIKWU, M., LOGAN, K., & GARNER, P. (2002). *Antipyretic measures for treating fever in malaria*. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- MEYERS, R., & SIU, A. (2011). Pharmacotherapy Review of Chronic Pediatric Hypertension. *Clinical Therapeutics* , 33, 1331-1356.
- MICROMEDEX. (2014). Thomson.
- MOFFET, B., ADUSEI, M., KUZIN, J., MOHAN, P., & MOTT, A. (2011). Risk factors for postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac surgery patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Crit Care Med* , 12 (15), 555-559.
- MOMMA, K. (2006). ACE Inhibitors in Pediatric Patients with Heart Failure. *Pediatr Drugs* , 8 (1), 55-69.
- MONTIGNY, M., DAVIGNON, A., FOURON, J., BIRON, P., FOURNIER, A., & ELIE, R. (1989). Captopril in Infants for Congestive Heart Failure Secondary to a Large Ventricular Left-to-Right Shunt. *American Journal Of Cardiology* , 631-633.
- MORALES-CARPI, C., ESTAN, I., RUBIO, E., LURBE, E., & MORALES-OLIVAS, F. (2010). Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. 66, 315-320.

- MUHLBAUER, B., JANHSEN, K., PICHLER, J., & SCHOETTLER, P. (2009). Off-Label Use of Prescription Drugs in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int* , 106 (3), 25-31.
- MULLA, H., HUSSAIN, N., TANNA, S., LAWSION, G., MANTELOW, B., TULEU, C., et al. (2011). Assessment of liquid captopril formulations used in children. *Arch Dis Child* , 96, 293-296.
- MULLA, H., TOFEIG, M., BULOCK, F., SAMANI, N., & PANDAYA, H. (2007). Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in the United Kingdom. *Arch Dis Child* , 92, 409-411.
- MY, L., YOW, K., LIM, L., CHAN, S., CHAN, E., & HO, P. (1997). Effects of ingredients on stability of captopril in extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health Syst Pharm* , 54 (21), 2483-2487.
- NAHATA, M., & ALLEN, L. (2006). Extemporaneous Drug Formulations. *Clinical Therapeutics* , 30, 2112-2119.
- NAHATA, M., MOROSCO, R., & HIPPLE, T. (1994). Stability of captopril in liquid containing ascorbic acid or sodium ascorbate. *Am J Hosp Pharm* , 51, 95-96.
- NETO, J. (2005). *Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde*. Rx.
- NEUBERT, A., DORMANN, H., WEISS, J., EGGER, T., CRIEGEE, M., WOLFGANG, R., et al. (2004). The Impact of Unlicensed and Off-Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. *Drug Safety* , 27 (13), 1059-1067.
- NEUBERT, A., WONGA, I., BONIFAZI, A., CATAPANO, M., FELISI, M., BAIARDI, P., et al. (2008). Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacological Research* , 316-322.
- NUNN, T. (2003). Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* , 369-371.
- NUNN, T., & WILLIAMS, J. (2005). Formulation of medicines for children. 56 (6), 674-676.
- NUNN, T., MASON, J., & MUNIR, P. (2011). Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* , 68, 21-28.
- OLGUIN, P., PEREZ, C., MENDIOLA, B., JIMENEZ, R., RAMIREZ, R., & FLORES, J. (2008). Extemporaneous Suspension of Propafenone: Attending Lack of Pediatric Formulations in Mexico. *Pediatr Cardiol* , 29, 1077-1081.
- OLSSON, J., KIMBLAND, E., PETTERSSON, S., & ODLIND, V. (2011). Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care – a nationwide study. *Acta Paediatrica* , 100, 1272-1275.

- OMS. (2014). *ATC/DDD Index 2014*. Acesso em 08 de 07 de 2014, disponível em http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- OMS. (2010). *Medicines: medicines for children*. Acesso em 24 de 06 de 2014, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/en>
- ORCHARD, E., & WILSON, A. (2010). Use of captopril in paediatric congestive cardiac failure: early effects on blood pressure and renal function. *Arch Dis Child* , 95 (7), 566-567.
- PABARI, R., MCDERMOTT, C., BARLOW, J., & RAMTOOL, Z. (2012). Stability of an Alternative Extemporaneous Captopril Fast-Dispersing Tablet Formulation Versus an Extemporaneous Oral Liquid Formulation. *Clinical Therapeutics* , 34 (1), 2221-2229.
- PADDOCK. (2014). *Oral Suspending Vehicle*. Acesso em 15 de 06 de 2014, disponível em file:///C:/Users/Abreu/Downloads/ora_humco.pdf
(2007). *Paediatric Investigation Plan*. European Medicines Agency.
- PASQUALI, S., HALL, M., & SLONIM, A. (2008). Off-Label Use of Cardiovascular Medications in Children Hospitalized With Congenital and Acquired Heart Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* , 74-83.
- PEREIRA, C., & TAM, Y. (1992). Stability of captopril in tap water. *Am J Hosp Pharm* , 49 (3), 612-615.
- Pharmacists. (2001). *Pharmacist's Drug Handbook*. Springhouse Corporation.
Pharmacists, American Society of Healthy-System. (2001). *Pharmacist's Drug Handbook*. Springhouse Corporation.
- PRAMAR, Y., DAS GUPTA, V., & BETHEA, C. (1992). Stability of captopril in some aqueous systems. *J Clin Pharm Ther* , 17 (3), 185-189.
- PRAMAR, Y., GUPTA, D., & BETHEA, C. (1992). Stability of captopril in some aqueous systems. *J Clin Pharm Ther* , 17 (3), 185-189.
- RAMOS, O. (1998). Histórico do tratamento da Hipertensão Arterial. *HiperAtivo* , 5.
- Reuters, T. (Ed.). (2011). *Neofax®2011- A Manual of Drugs Used in Neonatal Care* (24 ed.).
- REZNIK, V., GRISWOLD, W., & MENDOZA, S. (1989). Dangers of Captopril Therapy in Newborns. *Pediatrics* , 83 (6).
- RITCHEL, W., & KEARNS, G. (1999). *Handbook of basic pharmacokinetics: pediatric pharmacokinetics* (5 ed.). American Pharmaceutical Association.
- ROCCHI, F., & TOMASI, P. (2001). The development of medicines for children. *Pharmacological Research* , 64, 169-175.

RODRIGUEZ, W. (2009). Drug therapy in pediatrics: a developing field. *Dermatologic Therapy* , 12, 257-261.

RUPERTO, N., VESELY, R., SAINT-RAYMOND, A., & MARTINI, A. (2013). Impact of the European paediatric legislation in paediatric rheumatology: past, present and future. *Ann Rheum Dis* , 72, 1893-1896.

SAAVEDRA, S. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chilena Ped* , 79 (3).

SANJIV, A., MCDERMOTT, M., & SHAMOO, A. (2008). Clinical Trials of Drugs Used Off-label in Neonates: Ethical Issues and Alternative Study Designs. *Account Res* , 15, 168-187.

SANTOS, D., CLAVENNA, A., MAURIZIO, B., & COELHO, H. (2008). Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* , 64, 1111-1118.

SCAMMELL, A., & ARNOLD, R. (1989). The effect of the first dose of captopril on blood pressure in infants in heart failure. *Internatrnal Journal of Cordiology* , 22, 377-379.

SCHIRM, E., TOBI, H., & BERG, J. (2003). Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital . *Pediatrics* , 111 (2), 291-295.

SERRANO, D., RUIZ-SALDA, H., MOLEROB, G., BALLESTERONA, M., &

TORRADO, J. (2012). A novel formulation of solubilised amphotericin B designed for ophthalmic use. *International Journal of Pharmaceutics* , 437, 80-82.

SHADDY, R., BOUCEK, M., HSU, D., CANTER, C., MAHONY, L., ROSS, R., et al. (2007). Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* , 12, 1171-1179.

SHAW, N., WILSON, N., & DICKINSON, D. (1988). Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt. *Regional Paediatric Cardiology Unit* , 63, 360-363.

STANDINGA, J., & TULEU, C. (2005). Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics* , 300, 56-66.

STERWART, P., & TUCKER, I. (1982). A survey of current extemporaneously prepared paediatric formulations. *Aust J Hosp Pharm.* , 12 (3), 64-68.

STUDDY, P., LAPWORTH, R., & R, B. (1983). Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance a review. *J Clin Pathol* , 938-947.

SUNDER, R., RAKESH, G., & CHANDERLEKHA, P. (2009). Captopril induced hyperkalemia in a child. *Pediatric Anesthesia* , 19, 402-423.

- SUPATTANAKUL, P., APIROMRAK, P., & OVATLARNPORN, C. (2006). The stability of an Captopril oral solution prepared from tablets. *Songkla Med J* , 24 (3), 184-190.
- TACK, E., & PERLMAN, J. (1988). Renal failure in sick hypertensive. *J Pediatr* , 805-810.
- TAKETOMO, C., CHU, A., & CHENG, M. (1990). Stability of captopril in powder papers under three storage conditions. *Am J Hosp Pharm* , 47, 1799-1801.
- TAN L, D., CARR, M., KUZIN, J., MOFFET, B., & CHANG, A. (2011). Captopril induced reversible acute renal failure in a premature neonate with double outlet right ventricle and congestive heart failure. *World J Pediatr* , 7 (1), 90-92.
- The European Pharmacopoeia Commission. (2009). *European Farmacopeia*.
- TIMMINS, P., JACKSON, I., & WANG, Y. (1982). Factors affecting captopril stability in aqueous solution. *International Journal of Pharmaceutics* , 11, 329-336.
- USP. (2006). *The United States Pharmacopeia* (24 ed.). Rockville: National Phormulary.
- VANE, C., & SMITH, J. (2003). The Discovery of Captopril. *Faseb Journal* , 788-789.
- WILLEMS, C., SHAH, S., UCHIYAMA, M., & MJ, D. (1989). The captopril test: an aid to investigation of hypertension. *Archives of Disease in Childhood* , 64, 229-234.
- WILLIAM, G., RICHARD, M., DAN, O., VIVIAN, R., & STANLEY, M. (1982). Oral converting enzyme inhibitor in malignant hypertension. *Arch Dis Child* , 235-237.
- WONG, I., BASRA, N., WEUNG, V., & COPE, J. (2006). Supply problems of unlicensed and off-label medicines after discharge. *Arch Dis Child* , 91, 686-688.
- WOOD, E., BUNCHMAN, T., & LYNCH, R. (1991). Captopril-Induced Reversible Acute Renal Failure in an Infant With Coarctation of the Aorta. *Pediatrics* , 91 (88), 816-817.
- WOODS, D. (2006). *Formulation in Pharmacy Practice*. Pharminfotech.

APÊNDICE A PROTOCOLO DO PROJETO DE PESQUISA

PROJETO: MONITORIZAÇÃO DO USO CLÍNICO DE FORMULAÇÃO EXTEMPORÂNEA DE CAPTOPRIL PREPARADAS COM O VEÍCULO "GUTE"

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Livia Aline de Araújo Batista (mestranda PPGCF-UFC).

ORIENTADORA: Profa Dra Helena Lutécia Luna Coelho (PPGCF-UFC).

COLABORADORES: Solange Cecília Cavalcante Dantas (Doutoranda PPGCF-UFC), Marina Garruti dos Santos Medeiros (Mestranda PPGCF-UFC).

A população pediátrica é reconhecidamente carente em relação a dados clínicos de eficácia, segurança, bem como de formulações farmacêuticas adequadas às suas necessidades e peculiaridades, por esse motivo são denominadas de órfãs terapêuticas.

Algumas estratégias são tomadas na prática pediátrica com o intuito de minimizar esse problema, uma das medidas é a adequação de formas farmacêuticas sólidas através da transformação em formulações orais líquidas extemporâneas. Nesse sentido, o grupo de pesquisa por Melhores Medicamentos em Crianças (MeMeCri) vem trabalhando no desenvolvimento de veículo apropriado para o preparo de soluções extemporâneas a partir de medicamentos. Estudos anteriores realizados pelo mesmo grupo de pesquisa mostraram que a área cardiovascular é uma das mais carentes em termos de formulações adequadas ao uso em crianças. Por isso, foram priorizados alguns medicamentos de uso freqüente em doenças cardiovasculares em crianças para padronização das características do veículo, estudo de estabilidade (físico-química e microbiológica) após a ressuspensão.

Este estudo representa etapa final do projeto GUTE. Após as etapas de desenvolvimento iniciais, faz-se necessária a avaliação da segurança e manutenção do efeito esperado das formulações extemporâneas preparadas com a utilização do mesmo.

Pretende-se responder as seguintes perguntas de partida neste estudo: Os efeitos terapêuticos esperados com o uso do medicamento acontecem com a formulação extemporânea (FE) testada? ocorre algum efeito indesejável durante/após a administração da FE?

O objetivo geral é monitorar o efeito clínico das formulações extemporâneas (FE) de captopril, preparadas com o veículo Gute, em relação ao efeito clínico esperado

e segurança. Além disso, quantificar e descrever os medicamentos utilizados na pré e pós-hospitalização; quantificar variação da pressão arterial sistêmica (PA) na primeira administração de captopril na FE; comparar os níveis de uréia, creatinina antes e após a utilização de captopril na FE; registrar os eventos adversos incidentes. Para tanto, durante o período de estudo, serão coletados registros diários de monitorização clínica e dados de identificação. Os participantes da pesquisa, selecionados após triagem e captação receberão o seu medicamento prescrito substituindo a forma atual de utilização (diluição em água destilada) pela forma proposta, utilizando a formulação com o veículo desenvolvido (GUTE). Serão registrados diariamente os valores de monitoramento de PA (PAS, PAD e PAM). Através das medidas de aferição da pressão arterial média (PA), serão quantificados possíveis casos de hipotensão e picos hipertensivos, além do controle da PA nestes segundos casos concomitante a titulação de dose de captopril. Resultados de exames bioquímicos serão coletados ao iniciar utilização da formulação e semanalmente, através do registro em prontuário já feito de rotina pela equipe. Para os pacientes com permanência menor que este período, serão utilizados os dados dos exames solicitados logo antes do desfecho clínico. Os valores dos níveis de k^+ serão observados diariamente a partir das gasometrias realizadas.

Concomitantemente a estas medidas, será realizada busca ativa de casos de potenciais reações adversas na unidade entre os participantes da pesquisa. Serão coletados relatos, bem como sinais utilizados na rotina para detecção de eventos adversos, sendo considerado qualquer ocorrência registrada verbalmente ou em prontuário pela equipe de médicos, enfermeiros e cuidadores. Alterações do esquema terapêutico medicamentoso como suspensão, alteração da dosagem ou substituição de medicamentos na prescrição, prescrição de medicamentos que possam indicar alguma reação anafilactóide como antialérgicos, corticóides e imunossupressores, prescrição de medicamentos sintomáticos como antipiréticos, antiinflamatórios ou antieméticos serão utilizados como indicadores de possíveis reações adversas medicamentosa.

Esta pesquisa fornecerá subsídios para a determinação das características quanto à segurança e manutenção do efeito esperado das formulações extemporâneas de captopril obtidas com a utilização do veículo GUTE.

APÊNDICE B FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO CLÍNICA

Seguimento n°			
Grupo		Gute ()	Água ()
Data de admissão hospitalar:		Data de admissão na UTI:	
Início do uso do captopril:		Data de descontinuação do seguimento:	
Prontuário		Nome	
Idade (meses)		Peso (Kg)	
Internação anterior	0-nenhuma	1-pelo menos uma	2-mais de uma
N de internação anteriores			Quantas?
Internação anterior	0-nenhuma	1-pelo menos uma	2-mais de uma
N de internação anteriores			Quantas?
HDs			
Co-morbidade:			
Naturalidade	1 Interior	2 Capital	3 Outro estado
Escolaridade do resp	0 Alfabetizado	1Fund Incom	2 Fund Com
3 Médio Incom	4 Médio Com	5 Superior Incom	6 Superior Comp
Med CASA		Med HOSPITAL	Med ALTA
Med1		Med1	Med1
Med2		Med2	Med2
Med3		Med3	Med3
Dose inicial de captopril (mg/Kg)			
PA antes da 1ª administração (mmHg)			
PA 120 min após 1ª administração (mmHg)			
Titulou		0 Não	1 Sim

Dose de captopril final (mg/Kg)

PA antes da 1ª administração (mmHg)

PA 120 min após 1ª administração (mmHg)

EXAMES (DATAS):

URÉIA		CREATININA		
REF: 10 A 50 mg/dL		REF: 0,3 A 0,8 mg/dL		
1		1		
2		2		
HIPERCALEMIA		0 NÃO	1 SIM	
SUSPEITA DE EVENTO ADVERSO		0 NÃO	1 SIM	
QUAL?				
DIAS DE SEGUIMENTO (N)		DIAS DE INTERNAÇÃO (N)		
DESFECHO	0ALTA	1TRANSF	2CONT INTERNADO	3OBITO

ITEM DE PRESCRIÇÃO	POSOLOGIA	DIA DE SEGUIMENTO								

HORÁRIO DE ADM DO CAPTOPRIL:

DATA		DATA		DATA		DATA		DATA		DATA	
HORA	VALOR (mmHg)	HORA	VALOR (mmHg)	HORA	VALOR (mmHg)	HORA	VALOR (mmHg)	HORA	VALOR (mmHg)	HORA	VALOR (mmHg)
08:00		08:00		08:00		08:00		08:00		08:00	
10:00		10:00		10:00		10:00		10:00		10:00	
12:00		12:00		12:00		12:00		12:00		12:00	
14:00		14:00		14:00		14:00		14:00		14:00	
16:00		16:00		16:00		16:00		16:00		16:00	
18:00		18:00		18:00		18:00		18:00		18:00	
20:00		20:00		20:00		20:00		20:00		20:00	
22:00		22:00		22:00		22:00		22:00		22:00	
24:00		24:00		24:00		24:00		24:00		24:00	

02:00		02:00		02:00		02:00		02:00		02:00	
04:00		04:00		04:00		04:00		04:00		04:00	
06:00		06:00		06:00		06:00		06:00		06:00	
Episódio de hipercalemia? ($K^+ > 5,5$ mEq/L)						SIM ()			NÃO ()		

**APÊNDICE C FORMULÁRIO DE RECEBIMENTO DO VEÍCULO GUTE
CONCENTRADO**

Recebi ___ frascos de Veículo, sendo ___ do sabor neutro, ___ do sabor morango e ___ do sabor menta do Gute concentrado produzido pelo Laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem no dia ___ de ___ de 201_.

	DADOS DO VEÍCULO GUTE	
DATA DE PRODUÇÃO:		
LOTE:		
VALIDADE:		
MANIPULADOR(A):		

GUTE CONCENTRADO: SERÃO NUMERADOS COMEÇANDO DO NUMERAL (RELATIVO À ORDEM DE RECEBIMENTO PELO LABORATORIO DE FARMACOTECNICA), SEGUIDO DA LETRA “NE” PARA SABOR NEUTRO, “MO” PARA MORANGO E “ME”, PARA MENTA.

Fortaleza, _____ de _____ de 201__

Prof Said Goncalves da Cruz Fonseca
Responsável pelo Laboratório de Farmacotécnica

Pesquisador(a)

APÊNDICE D FORMULÁRIO DE REGISTRO DE PRODUÇÃO DE GUTE DILUIDO E MANIPULAÇÃO DE SUSPENSÃO PADRONIZADA

REGISTRO DE PRODUÇÃO DE GUTE DILUIDO (GD)						REGISTRO DE MANIPULAÇÃO DA SUSPENSÃO CAPTOPRIL 1,25 mg/mL				
LOTE GUTE CONC	LOTE AGUA DESTILADA	LOTE GD	VOLUME GD	DATA DA DILUIÇÃO	VALIDADE GD	LOTE GD	LOTE CP	LOTE SP	VOLUME SP	VALIDADE SP

SIGLAS: GD=GUTE DILUÍDO; SP= SUSPENSÃO PADRONIZADA

**APÊNDICE E FORMULÁRIO DE REGISTRO DE PRODUÇÃO DE
SUSPENSÃO PADRONIZADA**

Suspensão final padronizada: descrever nome genérico do medicamento, concentração por mL.

Produtos de origem:

Produto	Concentração	Fabricante	Lote	Validade	quantidade

Suspensão obtida:

Concentração da suspensão (padronizada)	Volume final	Lote	Validade	Armazenamento

SUSPENSÃO FINAL: LOTE DO GUTE DILUÍDO, SEGUIDO DE “CAPT” (CAPTOPRIL), “FURO” (FUROSEMIDA), “CARV” (CARVERDILOL), “SILD”(SILDENAFILA), SEGUIDO DO NUMERAL REFERENTE A ORDEM DE MANIPULAÇÃO DESTA.

Quem manipulou:

Dia do preparo: _____ **Hora:** _____

Manipulação (como foi preparado):

Etiqueta do produto (cole uma etiqueta igual a do produto):

APÊNDICE G FORMULÁRIO DE ENTREGA DE AMOSTRAS PARA CONTROLE MICROBIOLÓGICO

Entreguei ____ frascos de Veículo _____ ao Laboratório de Controle Microbiológico da Farmácia Escola do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem no dia ____ de ____ de 201__.

DADOS DO VEÍCULO GUTE		
		LOTES
DILUÍDO	()	
CONCENTRADO	()	
SUSPENSÃO FINAL	()	

Fortaleza, _____ de _____ de 201__

Funcionário do Laboratório de Controle Microbiológico
da Farmácia Escola (DEFA/FFOE/UFC)

Pesquisador(a)

APÊNDICE H PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO I**TÍTULO: DILUIÇÃO DO GUTE CONCENTRADO****Responsável:** Pesquisadores**Quando:** Semanalmente**Onde:** Sala do Centro de Estudos (CEAPS)**Condições necessárias:**

Frasco do Gute concentrado

Água destilada

Dosador 10 mL

Adaptador para dosador

Frasco esterilizada

Compressas esterilizadas

Campo estéril

Cálice de volume adequado

Descrição do procedimento:

1. Registrar o procedimento no formulário B
2. Paramentar-se de equipamentos de proteção individual (jaleco, luvas, máscara e touca) após assepsia das mãos;
3. Limpar bancada, utilizando álcool 70% e compressas esterilizadas em movimentos de sentido único;
4. Cobrir a bancada com campo estéril;
5. Separar utensílios após limpeza em álcool a 70%, enxugá-los com compressa estéril;
6. Seguir as quantidades estabelecidas de acordo com sabor do Gute concentrado como segue abaixo:

Sabor	Volume a aspirar do concentrado (proporção para volume final de Gute diluído)
Menta	51 mL para 1000 mL
Morango	54 mL para 1000 mL
Neutro	50 mL para 1000 mL

7. Abrir frasco de 500 mL de água destilada;
8. Retirar volume correspondente ao que será adicionado de Gute concentrado, utilizando cálice
9. Verter parte da água no frasco esterilizado (que irá conter Gute diluído);
10. Medir volume suficiente para diluição com dosador adaptando ao frasco de Gute concentrado;
11. Verter sobre a água já no frasco final, sob agitação;
12. Completar volume suficiente para diluição sob agitação;
13. Colar etiqueta.

14. Retirar do veículo Gute ao ser diluído e depois de armazenado (2 semanas), amostra de 50 mL, utilizando proveta e frascos menores para envio ao controle microbiológico do veículo Gute diluído ao final das duas semanas de uso, registrando no formulário G.

GUTE DILUÍDO: LOTE DO GUTE CONCENTRADO SEGUIDO DO NUMERAL RELATIVO A ORDEM DE DILUIÇÃO A PARTIR DO VEÍCULO GUTE CONCETRANDO.

Resultado esperado:

Obter veículo Gute diluído para posterior preparação de suspensão final padronizada em condições adequadas

Documento de referência:

RDC 67/2007 – Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 8 de outubro de 2007.

Elaborado:	Data:
Aprovado:	Data:

APÊNDICE I PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO II

TÍTULO: MANIPULAÇÃO DE DOSE UNITÁRIA

Responsável: Pesquisadores

Quando: Semanalmente

Onde: Sala do Centro de Estudos (CEAPS)

Condições necessárias:

2ª via da prescrição

Comprimidos do medicamento prescrito

Gute diluído

Campo estéril

Compressas esterilizadas

EPIs (touca, máscara, luvas)

Gral e pistilo

Bastão de vidro

Espátula

Frasco esterilizado (volume de acordo com o final necessário)

Dosadores

Adaptador de dosador

Descrição do procedimento:

1. Registrar informações da manipulação no formulário B e C.
2. Calcular a quantidade de comprimidos e volume do veículo Gute diluída necessária para produção da suspensão final;
3. Paramentar-se de equipamentos de proteção individual (jaleco, luvas, máscara e touca) após assepsia das mãos;
4. Limpar bancada, utilizando álcool 70% e compressas esterilizadas em movimentos de sentido único;
5. Cobrir a bancada com campo estéril;
6. Separar utensílios após limpeza em álcool a 70%, enxugá-los com compressa estéril;
7. Triturar a quantidade necessária de comprimidos, utilizando gral e pistilo (10 cp para 100mL);
8. Medir quantidade de veículo Gute diluído com cálice (100 mL);
9. Promover levigação com gral e pistilo
10. Transferir triturado levigado na primeira fração de Gute utilizada
11. Completar utilizando-se de lavagens do gral com volume suficiente para o final desejado
12. Identificar suspensão final com etiquetas

Para unitarização da suspensão padronizada:

- A partir da 2ª via da prescrição, registrar os dados do paciente, prescrição no formulário D;
- Calcular volume suficiente para as 24 horas de uso do medicamento e a quantidade de dosadores necessária;
- Imprimir as etiquetas com dados do paciente a ser afixada no dosador;

- Utilizando luva, aspirar com dosador volume a ser administrado ao paciente nos horários aprazados pela enfermagem, conforma 2ª via da prescrição médica;
- Identificar dosadores com etiquetas;
- Enviar dose unitária por paciente para acondicionamento (em geladeira obrigatoriamente para o captopril) na unidade de farmácia. Da unidade de farmácia, as doses unitárias deverão ser dispensadas na enfermaria.

Resultado esperado:

Obter doses unitárias das suspensões manipuladas dos medicamentos de acordo com a prescrição médica.

Documento de referência:

RDC 67/2007 – Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 8 de outubro de 2007.

Elaborado:	Data:
Aprovado:	Data:

APÊNDICE J PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO III

TÍTULO: EMISSÃO DE ETIQUETAS E ROTULOS

Responsável: Pesquisadores

Quando: Semanalmente

Onde: Sala do Centro de Estudos (CEAPS)

Condições necessárias:

Computador e impressora

Pasta com a sequência dos lotes

Descrição do procedimento:

1. Ligar o computador e a impressora
2. Entrar no programa de etiquetas (ícone na área de trabalho com o nome “etiquetas”)
3. Digitar o conteúdo da etiqueta seguindo o padrão no programa de etiquetas.

Resultado esperado:

Emitir de rótulos de todas as fórmulas manipuladas no laboratório de dose unitária do serviço de farmácia do Hospital Dr Carlos Alberto Studart e assim permitir uma rastreabilidade das mesmas.

Documento de referência:

RDC 67/2007 – Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 8 de outubro de 2007.

Elaborado:	Data:
Aprovado:	Data:

APÊNDICE K PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO IV

TÍTULO: EMISSÃO E REGISTRO DE LOTES DE MANIPULAÇÃO

Responsável: Pesquisadores

Quando: Semanalmente

Onde: Sala do Centro de Estudos (CEAPS)

Condições necessárias:

Ficha de registro de lotes (com a sequência dos lotes)

Descrição do procedimento:

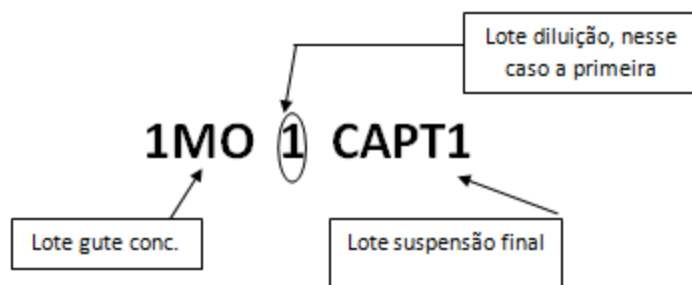
1. Após receber veículo Gute concentrado no lab de farmacotécnica registrar na ficha de recebimento lote do mesmo.
2. Após diluir Gute concentrado registrar na ficha de controle de diluição lote do diluído.
3. Após manipulação da suspensão final, registrar lote do mesmo na ficha de registro.
4. A ordem da sigla de cada lote segue explicada abaixo:

GUTE CONCENTRADO.: SERÃO NUMERADOS COMEÇANDO DO NUMERAL (RELATIVO A ORDEM DE RECEBIMENTO PELO LABORATORIO DE FARMACOTECNICA), SEGUIDO DA LETRA “NE” PARA SABOR NEUTRO, “MO” PARA MORANGO E “ME”, PARA MENTA.

GUTE DILUÍDO: LOTE DO GUTE CONCENTRADO SEGUIDO DO NUMERAL RELATIVO A ORDEM DE DILUIÇÃO A PARTIR DO VEÍCULO GUTE CONCETRANDO.

SUSPENSÃO FINAL (FRASCO SUSPENSÃO MÃE): LOTE DO GUTE DILUÍDO SEGUIDO DE “CAPT”, “FURO”, “CARV”, “SILD” SEGUIDO DO NUMERAL REFERENTE A ORDEM DE MANIPULAÇÃO DESTA.

OBS. EXEMPLO:



Resultado esperado:

Estabelecer uma rotina de emissão e registro dos lotes do Gute concentrado, Gute diluído e suspensão final com medicamento e assim permitir uma rastreabilidade das mesmas.

Documento de referência:

RDC 67/2007 – Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária de 8 de outubro de 2007.

Elaborado:	Data:
Aprovado:	Data: