



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

MARINA DOS SANTOS GARRUTI DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO SENSORIAL DE FORMULAÇÕES EXTEMPORÂNEAS DE
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES PREPARADAS COM O VEÍCULO
“GUTE” E UTILIZADAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

FORTALEZA

2014

MARINA DOS SANTOS GARRUTI DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO SENSORIAL DE FORMULAÇÕES EXTEMPORÂNEAS DE
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES PREPARADAS COM O VEÍCULO
“GUTE” E UTILIZADAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

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

-
- M44a Medeiros, Marina dos Santos Garruti de.
Avaliação sensorial de formulações extemporâneas de medicamentos cardiovasculares preparadas com o veículo “Gute” e utilizadas em pacientes pediátricos/ Marina dos Santos Garruti de Medeiros. – 2014.
141 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2014.
Área de concentração: Farmácia Clínica.
Orientação: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.
1. Química Farmacêutica. 2. Veículos Farmacêuticos. I. Título.
-

CDD 615.19

MARINA DOS SANTOS GARRUTI DE MEDEIROS

**AVALIAÇÃO SENSORIAL DE FORMULAÇÕES EXTEMPORÂNEAS DE
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES PREPARADAS COM O VEÍCULO
“GUTE” E UTILIZADAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**

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. Viviane Martins Silva
Departamento de Enfermagem (UFC)

Dr^a. Janice Ribeiro Lima
Embrapa Agroindústria Tropical

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho, pela oportunidade, disposição, exemplo, inspiração e excelente orientação.

Aos professores participantes da banca examinadora, Profa. Dra. Janice Ribeiro Lima e Profa. Dra. Viviane Martins Silva, pelo tempo, valiosas colaborações e sugestões.

Ao Prof. Said Gonçalves da Cruz Fonseca, pela produção do Gute, auxílio técnico-científico acerca do veículo e sua estabilidade, apoio e disposição em colaborar, sendo tão solícito em todas as dúvidas que tive. À Profa. Dra. Patrícia Maria Pontes Thé pelo interesse, disposição e grande ajuda na submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

À minha colega de mestrado e amiga Livia Alinde de Araújo Batista, pelo companheirismo e parceria, por me ajudar inúmeras vezes durante toda a execução deste trabalho, principalmente na coleta de dados no hospital, de forma que mal pude retribuir, pelas dicas e conselhos, e por compartilhar questionamentos e eventuais aflições.

A todos que participaram e auxiliaram na realização dos testes no Projeto Trampolim, Said Fonseca, Patrícia Thé, Livia Batista, Jamile Félix, Aparecida Josino, Lúcia, e Vera Lúcia Gomes da Silva, a quem agradeço também pela ajuda no recrutamento de participantes na comunidade. A equipe do Hospital de Messejana, do Centro de Pesquisa, da Farmácia, em especial à Dra. Solange Cecília Cavalcante Dantas, e a equipe da Enfermaria Pediátrica, pela recepção e colaboração com a coleta de dados.

Ao Diego Maia Evangelista, desenhista e designer, pela composição da escala hedônica.

Meus sinceros agradecimentos a todos, este trabalho não teria se realizado sem sua ajuda.

Agradecimento especial à Dra. Deborah dos Santos Garruti, por ter sido professora, revisora, apoiadora, incentivadora e co-orientadora, e por, como mãe, ter ajudado de forma excepcional. Muito obrigada. Também à Ruth dos Santos Hoekstra pela atenção, carinho e sábias orientações. Ao Mendes Júnior, pelo cuidado e amor cumplicidade e paciência comigo. Aos meus pais, Marcos e Deborah pela educação, suporte, e carinho ao longo da minha vida, e mais ainda nesse período.

À CAPES, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio que permitiu minha dedicação exclusiva a este trabalho.

E a Deus pela força e bênçãos dadas a mim para superar todos os obstáculos durante esse período.

RESUMO

Muitos medicamentos necessários a pacientes pediátricos não são disponíveis em formulações apropriadas à idade, principalmente aqueles que tratam doenças cardiovasculares. Captopril e Furosemida, de modo geral, são produzidos na forma sólida em doses para adultos, e necessitam ser fracionados e transformados em suspensões para uso em crianças. O uso de um veículo adequado é crítico para o preparo de formulações extemporâneas homogêneas, palatáveis e estáveis, que possam garantir o efeito esperado. Neste trabalho foi avaliada a aceitabilidade de um veículo com nome fantasia *Gute*, desenvolvido por um grupo de pesquisa da Universidade Federal do Ceará, tendo em vista que a palatabilidade é essencial para a adesão ao tratamento em crianças. Analisou-se o veículo em diferentes sabores em relação à capacidade de mascarar o gosto amargo de Captopril e Furosemida, sua aceitação e preferência sem ativos por crianças saudáveis e seus responsáveis, bem como a aceitação de formulações extemporâneas dos medicamentos citados, administradas a pacientes pediátricos, conforme prescrição. Em laboratório, oito provadores avaliaram a capacidade de mascaramento do veículo flavorizado nos sabores menta, cereja, morango e neutro, utilizando uma escala linear. A anova dos valores de intensidade do sabor amargo, para Captopril e Furosemida, mostrou que a capacidade dos sabores flavorizados de mascarar o sabor amargo foi significativamente maior do que a do veículo sem sabor, contudo, os sabores não diferiram entre si. Participaram da avaliação do veículo sem ativos, nos sabores menta, morango e cereja, 62 crianças de 4 a 12 anos e 21 responsáveis, usando uma escala hedônica facial-verbal de sete graus. Os três sabores foram aceitos e igualmente preferidos pelas crianças e pelos responsáveis. Com os pacientes internados que receberam suspensões de Captopril (34) e Furosemida (36), nos sabores menta, neutro e morango, a aceitação foi avaliada através dos responsáveis com uso da escala hedônica e comparada com a observação da pesquisadora. As suspensões nos sabores neutro e morango foram consideradas aceitas para ambos os medicamentos. A correlação entre os resultados provenientes dos dois métodos de avaliação da aceitação foi moderada para Captopril, e para Furosemida, não houve correlação. Os resultados relativos ao sabor neutro mostraram que a adição de flavorizantes não influenciou na aceitação das suspensões, podendo ser evitada nesses casos, uma vantagem em termos de segurança para bebês e neonatos.

Palavras-chave: Química Farmacêutica. Veículos Farmacêuticos.

ABSTRACT

Many pediatric patients require medications that are not available in age appropriate formulations, especially those with cardiovascular diseases. Furosemide and Captopril generally are produced in solid dosage forms for adults, and need to be fractionated and transformed in suspensions for use in children. The use of a suitable vehicle is critical to the preparation of a homogeneous, stable and palatable extemporaneous formulation that can guarantee the expected effect. In this work was evaluated the acceptability of a vehicle, named Gute, developed by a research group from Universidade Federal do Ceará, considering that palatability is essential to treatment adherence in children. We analyzed the vehicle in different flavors with respect to the ability to mask the bitter taste of Captopril and Furosemide, the acceptance and preference without actives by healthy children and their parents, and the acceptance of extemporaneous formulations of the mentioned drugs administered to pediatric patients as prescribed. In the laboratory, eight panelists evaluated the masking ability of the vehicle flavored in mint, cherry, strawberry and neutral using a linear scale. ANOVA scores for bitterness intensity for captopril and furosemide showed that the flavored samples had significantly greater capacity of masking the bitter taste than the vehicle without flavor (neutral), however, there was no different between the flavors. 62 children 4-12 years and 21 guardians participated in the evaluation of the vehicle without actives flavored in mint, strawberry and cherry, using a facial-verbal hedonic scale with seven degrees. The three flavors were accepted and equally preferred by children and guardians. In hospitalized patients who received suspensions of Captopril (34) and furosemide (36), the flavors mint, strawberry and neutral acceptance was evaluated through the guardians with the hedonic scale and compared with the observation of the researcher. Suspensions in neutral and strawberry flavors were considered acceptable for both drugs. The correlation between the results from the two methods was moderate for Captopril, and absent Furosemide. The results for the neutral flavor showed that the addition of flavoring agents did not influenced in the acceptance and can be avoided in this case, an advantage in terms of safety for infants and neonates.

Keywords: Pharmaceutical Chemistry. Pharmaceutical Vehicles.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1- Escores médios (em cm) atribuídos à intensidade do gosto amargo nas suspensões de Captopril 1mg/mL nos diferentes sabores.76
6
- Figura 2- Escores médios (em cm) atribuídos à intensidade do gosto amargo nas suspensões Furosemida 4 mg/mL nos diferentes sabores.77
7
- Figura 3- Nível de escolaridade e estado civil dos responsáveis pelas crianças saudáveis que participaram do teste sensorial..... 79
- Figura 4- Estado civil e nível de escolaridade dos responsáveis que participaram do teste sensorial.79
- Figura 5- Histograma de frequência do teste de aceitação com as crianças saudáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as categorias da escala hedônica.82
- Figura 6- Histograma de frequência do teste de aceitação com as crianças saudáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as regiões da escala hedônica.83
3
- Figura 7- Análise de Componentes Principais representando a aceitação do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, pelas crianças saudáveis.84
4
- Figura 8- Histograma de frequência do Teste de aceitação com os responsáveis das crianças, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as categorias da escala hedônica.85
5
- Figura 9- Histograma de frequência do Teste de aceitação com os responsáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as regiões da escala hedônica.

.....	86
6	
Figura 10- Análise de Componentes Principais representando a aceitação do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, pelos responsáveis.	87
.....	87
7	
Figura 11- Histograma de frequência das idades (em meses) dos pacientes que participaram dos testes com Captopril, por grupo etário.	90
.....	90
0	
Figura 12- Histograma de frequência do tempo de internação dos pacientes pediátricos até o ultimo dia de participação nos testes com Captopril.	91
.....	91
1	
Figura 13- Valores do peso corporal dos pacientes participantes dos testes com Captopril, segundo a idade, em comparação com peso mínimo de referência utilizado.	91
.....	91
1	
Figura 14- Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, segundo as categorias da escala hedônica.	95
.....	95
5	
Figura 15- Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, segundo as regiões da escala hedônica	95
.....	95
Figura 16- Análise de Componentes Principais representando a aceitação das suspensões de Captopril.	966
.....	966
Figura 17- Histograma de frequência absoluta dos valores hedônicos segundo as regiões da escala hedônica (A), e das observações da reação dos pacientes (B), atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril.	977
.....	977
Figura 18- Histograma de frequência das idades (em meses) dos pacientes que participaram dos testes com Furosemida, por grupo etário.	988
.....	988
Figura 19- Histograma de frequência do tempo de internação dos pacientes até o ultimo dia de participação nos testes com Furosemida.	99
.....	99

Figura 20-	Valores do peso corporal dos pacientes participantes dos testes com Furosemida, segundo a idade, em comparação com peso mínimo de referência utilizado.....	100
Figura 21-	Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, segundo as categorias da escala hedônica.....	102
Figura 22-	Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, segundo as regiões da escala hedônica.....	103
Figura 23-	Análise de Componentes Principais representando a aceitação das suspensões de Furosemida.	104
Figura 24-	Histograma de frequência absoluta dos valores hedônicos segundo as regiões da escala hedônica (A), e das observações da reação dos pacientes (B), atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida.	105

LISTA DE TABELAS

Tabela1-	Amostras do teste da intensidade do sabor amargo nas formulações dos medicamentos Captopril e Furosemida com o veículo Gute.....	65
Tabela 2-	Amostras do Teste de aceitação das suspensões em pacientes pediátricos.....	72
Tabela 3-	Respostas dos responsáveis aos questionários sobre as crianças saudáveis.....	80
Tabela 4-	Médias de aceitação atribuídas pelas crianças saudáveis ao veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja.....	81
Tabela 5-	Médias de aceitação atribuídas pelos responsáveis das crianças saudáveis ao veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja.....	84

Tabela 6-	Totais de ordenação-preferência, segundo crianças e responsáveis, do veículo Gute nos sabores cereja, menta e morango.....	87
Tabela 7-	Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Captopril e Furosemida com o veículo Gute.....	89
Tabela 8-	Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Captopril com o veículo Gute	92
Tabela 9-	Análise de variância dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.....	93
Tabela 10-	Médias dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos	93
Tabela 11-	Coefficientes de correlação linear de Pearson das relações entre os valores da escala hedônica facial (EHF), os valores das regiões da escala hedônica e da reação observada pela pesquisadora nos testes realizados com as três amostras de suspensão de Captopril	97
Tabela 12-	Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Furosemida com o veículo Gute	100
Tabela 13-	Análise de variância dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.....	101
Tabela 14-	Médias dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.....	101
Tabela 15-	Coefficientes de correlação linear de Pearson das relações entre os valores da escala hedônica facial, dos valores das regiões da escala hedônica e da reação observada pela pesquisadora nos testes realizados com as três amostras de suspensão de Furosemida	105

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	21
2.1	Geral	21
2.2	Específicos	21
3	REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1	Formulações adequadas em pediatria e formulações extemporâneas	22
3.1.1	<i>Formas farmacêuticas e a adequação para crianças</i>	22
3.1.2	<i>Formulações extemporâneas</i>	25
3.1.3	<i>Uso de formulações extemporâneas em crianças</i>	28

3.1.3.1	<i>Uso de formulações extemporâneas de medicamentos cardiovasculares</i>	31
3.1.4	<i>Veículos disponíveis para comercialização</i>	32
3.1.4.1	<i>O veículo “Gute”</i>	34
3.2	Palatabilidade e Análise sensorial	35
3.2.1	<i>Seleção e adesão ao tratamento e palatabilidade</i>	37
3.3	Análise Sensorial	41
3.3.1	<i>A Indústria farmacêutica e a Análise sensorial</i>	42
3.3.2	<i>A necessidade de realização de Análise Sensorial de medicamentos com crianças</i>	45
3.3.3	<i>Métodos de Análise Sensorial</i>	47
3.3.3.1	<i>Testes de Preferência</i>	49
3.3.3.2	<i>Testes de Aceitação</i>	50
3.3.3.2.1	<i>Escala hedônica</i>	50
3.4	Estudos de palatabilidade com medicamentos e formulações extemporâneas	52
3.4.1	<i>Quanto aos métodos utilizados</i>	52
3.4.2	<i>Estudos de palatabilidade com medicamentos</i>	54
3.4.2.1	<i>Corticosteroides</i>	55
3.4.2.2	<i>Antibióticos</i>	56
3.4.2.3	<i>Outros medicamentos</i>	59
3.4.3	<i>Estudos de palatabilidade com preparações extemporâneas</i>	60
3.4.3.1	<i>Preparações extemporâneas de Medicamentos Cardiovasculares</i>	62
4	MATERIAIS E MÉTODOS	63
4.1	Produto	63
4.2	Etapa laboratorial para ajuste da formulação: testes em voluntários adultos	63
4.2.1	<i>Preparo das suspensões de Captopril e de Furosemida e ajuste das concentrações de flavorizantes</i>	63
4.2.2	<i>Teste sensorial de bancada para a intensidade do sabor amargo percebido nas suspensões</i>	64
4.3	Análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis	66
4.3.1	<i>Aspectos éticos</i>	67
4.3.2	<i>Amostras</i>	67

4.3.3	<i>Questionário</i>	67
4.3.4	<i>Teste de aceitação</i>	67
4.3.5	<i>Teste de ordenação-preferência</i>	68
4.3.6	<i>Sabores preferidos referidos</i>	69
4.4	Análise sensorial em pacientes pediátricos internados	69
4.4.1	<i>Aspectos éticos</i>	70
4.4.2	<i>Manipulação das formulações</i>	70
4.4.3	<i>Amostras</i>	70
4.4.4	<i>Teste de aceitação através dos responsáveis e observação pela pesquisadora execução e coleta de dados</i>	72
4.4.5	<i>Análises estatísticas</i>	73
5	RESULTADOS	75
5.1	Etapa laboratorial para ajuste da formulação: testes em voluntários adultos	75
5.1.1	<i>Preparo das suspensões de captopril e de furosemida e ajuste das concentrações de flavorizantes</i>	75
5.1.2	<i>Teste sensorial de bancada para a intensidade do sabor amargo percebido nas suspensões</i>	75
5.2	Análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis	77
5.2.1	<i>Características dos participantes</i>	77
5.2.1.1	<i>Crianças</i>	77
5.2.1.2	<i>Responsáveis</i>	78
5.2.2	<i>Questionário</i>	78
5.2.3	<i>Teste de aceitação</i>	81
5.2.3.1	<i>Teste de aceitação com as crianças saudáveis</i>	81
5.2.3.2	<i>Teste de aceitação com os responsáveis</i>	84
5.2.4	<i>Teste de ordenação-preferência</i>	86
5.2.5	<i>Sabores preferidos referidos</i>	88
5.3	Análise sensorial em pacientes pediátricos internados	88
5.3.1	<i>Testes com as suspensões de captopril</i>	89
5.3.1.1	<i>Características dos pacientes</i>	89
5.3.1.2	<i>Teste de aceitação de suspensões de Captopril com o veículo Gute</i>	92
5.3.2	<i>Testes com suspensões de furosemida</i>	98

5.3.2.1	<i>Características dos pacientes</i>	98
5.3.2.2	<i>Teste de aceitação de suspensões de Furosemida com o veículo Gute</i>	101
6	DISCUSSÃO	106
7	CONCLUSÃO	116
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
	REFERÊNCIAS	118
	APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO DO TESTE DE BANCADA	130
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS	131
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS	133
	APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO A SER APLICADO AOS RESPONSÁVEIS DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS	135
	APÊNDICE E - FORMULÁRIO DE REGISTRO DA ANÁLISE SENSORIAL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E SEUS RESPONSÁVEIS	136
	APÊNDICE F – ESCALAS HEDÔNICAS MISTAS FACIAIS-VERBAIS ESPECÍFICAS PARA GÊNERO	138
	APÊNDICE G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS	139
	APÊNDICE H - FORMULÁRIO DE ANÁLISE SENSORIAL	141

1 INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos em crianças está ligada a uma série de dificuldades relacionadas às próprias crianças ou aos medicamentos. Nos primeiros anos da vida, os indivíduos passam por constantes mudanças fisiológicas intrínsecas ao desenvolvimento até chegar à idade adulta. Sendo assim, as crianças não respondem aos fármacos da mesma forma que os adultos (IOM, 2008).

Os medicamentos são metabolizados, absorvidos e excretados de maneira especial para cada idade devido a profundas diferenças anatômicas e fisiológicas, tais como as proporções relativas dos vários compartimentos do corpo, o desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos, e a variação de peso (DUARTE; FONSECA, 2008; IOM, 2008). Essas importantes diferenças e alterações na farmacocinética e também na farmacodinâmica dos medicamentos devem ser consideradas no momento da elaboração de esquemas terapêuticos, para que sejam atingidos os efeitos desejados com menor toxicidade (GIACOIA; TAYLOR-ZAPATA; ZAJICEK, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um medicamento ideal para crianças é aquele que é apropriado para a idade, condições fisiológicas, além do peso corporal da criança; e que está disponível em uma forma farmacêutica sólida oral flexível, que possa ser tomada facilmente, inteira, dissolvida em líquido ou misturada à comida (WHO, 2010). Contudo, muitos medicamentos utilizados em pediatria e indispensáveis para tratar patologias que acometem a população infantil não estão disponíveis em formulações apropriadas. Aproximadamente dois terços dos medicamentos utilizados em crianças carecem de rotulagem apropriada, com informações confiáveis sobre eficácia, tolerância e segurança nesses pacientes (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012; MENNELLA; BEAUCHAMP, 2008; PATEL *et al.*, 2011).

Um estudo comparativo entre a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LEMC), desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde em 2011, e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) brasileira, edição de 2012, constatou que dos 261 medicamentos encontrados na LEMC, 81 (31,0%) estavam completamente ausentes da lista brasileira. Quanto às preparações farmacêuticas, das 577 formulações distintas apresentadas na LEMC, 350 (60,7%) estavam ausentes na RENAME (COELHO *et al.*, 2013).

O uso de medicamentos *off-label* - uso do medicamento fora dos termos de sua licença (BRASIL, 2008), prescrito e utilizado de forma diferente da preconizada na informação que o acompanha em relação à faixa etária, dose, posologia, via de administração, forma farmacêutica ou indicação terapêutica (MCINTYRE *et al.*, 2000; NEUBERT *et al.*, 2008) - é bastante comum em crianças (TURNER *et al.*, 1996), o que gera a preocupação de que as crianças possam estar recebendo fármacos em doses não eficazes, ou que as sujeitem a riscos desnecessários. É possível que a carência de produtos adequados para uso em crianças seja um importante fator de risco de reações adversas e intoxicações medicamentosas (MASON; PIRMOHAMED; NUNN, 2012).

Além disso, embora a farmacologia clínica pediátrica tenha avançado, ainda existe uma carência de informações acerca de aspectos terapêuticos na infância, principalmente com relação à farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoepidemiologia. A escassez de estudos clínicos envolvendo crianças é muitas vezes contornada com uma abordagem empírica na terapêutica. A prática do uso de medicamentos em crianças é baseada principalmente em extrapolações e adaptações do uso em adultos, informações obtidas de estudos observacionais, consensos de especialistas e raros ensaios clínicos (SANTOS *et al.*, 2008; SANTOS; BARRETO; COELHO, 2009).

Existe uma gama restrita de produtos pediátricos disponíveis, pois o uso relativamente especializado desses produtos faz com que o desenvolvimento industrial, a produção e o registro não sejam atraentes financeiramente (WOODS, [1996?]). A falta de interesse das empresas em investir nessa área, a dificuldade de se realizarem estudos clínicos em crianças e o baixo retorno financeiro da comercialização dessas formulações, já que o público alvo consiste apenas em uma fração da população, são alguns fatores que colaboram para esse cenário (THOMSON *et al.*, 2009). Existem entraves para realização de ensaios clínicos de fármacos com crianças, como questões éticas, custos dos estudos, dificuldade de encontrar número suficiente de participantes, o longo tempo que um estudo pediátrico pode levar, prolongando assim, o processo de aprovação de um novo medicamento importante, e a escassez de pesquisadores com qualificação em farmacologia pediátrica. Assim, as indústrias passam a não desenvolver medicamentos em formulações para crianças, uma vez que o medicamento não foi estudado nessa população (CARVALHO *et al.*, 2003) (ERNEST *et al.*, 2007; NUNN; WILLIAMS, 2005). Os fabricantes comumente têm menos interesse em realizar os estudos das fases I a III para registro de medicamentos com indicação pediátrica, especialmente para neonatos, lactentes e crianças jovens. 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 (PATEL *et al.*, 2011; PAWAR; KUMAR, 2002).

Faltam informações baseadas em evidências para dar suporte aos órgãos reguladores no incentivo e às indústrias farmacêuticas na produção de formulações apropriadas à idade pediátrica (WOODS, [1996?]).

Em decorrência disso, nas últimas décadas, tem sido dada mais atenção para a necessidade de formulações pediátricas de medicamentos comercializados (NAHATA; ALLEN, 2008). Órgãos regulamentadores em saúde, principalmente da Europa e Estados Unidos, vêm elaborando mecanismos para estimular ou exigir que as indústrias passem a realizar estudos clínicos em crianças.

Nos Estados Unidos da América (EUA), em 1997, entrou em vigor a *Pediatric Exclusivity Provision* (PEP) ou Cláusula de Exclusividade Pediátrica. A PEP estabeleceu que a indústria farmacêutica que voluntariamente investigasse os seus medicamentos em crianças teria uma proteção de patente adicional de seis meses em relação à exclusividade do mercado. Com essa normativa, o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador em saúde no país, buscou estimular a produção de medicamentos adequados às crianças (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1997). Com a publicação do *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) em 2002, essa regulamentação foi estendida aos medicamentos não protegidos por patente e medicamentos que não despertavam interesse da indústria farmacêutica para realização de ensaios em pediatria. Essa legislação permitiu uma melhoria na informação sobre medicamentos pediátricos (DUARTE; FONSECA, 2008).

Contudo, a eficácia dessa estratégia foi questionável, pois a distribuição dos medicamentos com exclusividade pediátrica por áreas terapêuticas mimetizou fielmente a distribuição dos medicamentos mais vendidos para adultos, e não o padrão de distribuição das necessidades reais em pediatria (BOOTS *et al.*, 2007). Em decorrência disso, o BPCA sofreu alterações relevantes, em 2007, com o *FDA Amendments Act*. A demanda de ensaios clínicos passou a ser administrada pela autoridade sanitária americana, não ficando sob a vontade da indústria. Ficou determinado que o Instituto Nacional de Saúde elaborasse listas de necessidades terapêuticas pediátricas prioritárias (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2007).

De modo semelhante, na União Europeia, entrou em vigor, em 2007, o Regulamento Pediátrico, aprovado pelo Parlamento Europeu (UNIÃO EUROPÉIA, 2006),

que surgiu com o objetivo de criar incentivos e condições para o estudo e desenvolvimento de medicamentos em pediatria. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) coordena o processo de implantação dessa legislação, bem como a avaliação científica dos medicamentos pediátricos (DUARTE; FONSECA, 2008). Esse regulamento determinou que os Planos de Investigação Pediátrica (PIPs) sejam elaborados e submetidos pelas indústrias interessadas no registro de um medicamento para uso pediátrico. Os PIPs definem a estratégia para o desenvolvimento de um novo produto farmacêutico pediátrico, e devem ser aprovados antes da conclusão dos estudos farmacocinéticos em humanos adultos (CRAM *et al.*, 2009; ERNEST *et al.*, 2007).

No âmbito global, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2007, a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, com mais de 200 medicamentos, incluindo tratamento para HIV / AIDS, vacinas, anestésicos, hormônios, vitaminas e minerais. Essa lista, do mesmo modo que a lista geral, serve como uma referência para os países no desenvolvimento de listas nacionais de medicamentos essenciais, de acordo com suas necessidades de saúde pública, específicas das crianças. A quarta edição foi publicada em abril de 2013. Além da lista, a OMS publicou um levantamento das necessidades de pesquisa e lançou uma campanha cujo slogan “*Make Medicine Child Size*” chamava a atenção mundial para a carência de formulações adequadas às crianças (COSTA; REY; COELHO, 2009; YEWALE; DHARMAPALAN, 2012).

Essas iniciativas, embora abrangentes, bem elaboradas e executadas por órgãos do topo da cadeia de regulamentação em saúde mundial, ainda não atingiram satisfatoriamente regiões mais distantes dos grandes polos, como por exemplo, a América Latina. No Brasil, o problema apresenta aspectos peculiares, como a existência de capacidade técnico-científica e industrial no país, o que possibilitaria que as autoridades sanitárias e o Ministério da Saúde desenvolvessem políticas de indução da inovação em formulações pediátricas, tal como vem ocorrendo em outros países. Porém, o país ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, e carece de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria (COSTA; REY; COELHO, 2009; SANTOS; BARRETO; COELHO, 2009). É importante ressaltar que não se justifica a inexplicável disparidade existente entre a oferta de formulações pediátricas no Brasil comparando-se a outros países, evidenciando a necessidade de ações positivas a esse respeito (COSTA; COELHO; LIMA; 2009).

A carência de medicamentos adequados para uso em crianças, no Brasil, envolve uma ampla gama de produtos de grande utilidade clínica, principalmente os medicamentos

cardiovasculares (COSTA; LIMA; COELHO, 2009). No estudo de Costa, Lima e Coelho (2009), uma lista de medicamentos-problema referidos por pediatras foi composta, na qual os dois grupos terapêuticos mais citados foram os diuréticos (52,08%) e os agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (41,67%). Os medicamentos mais frequentemente referidos pelos médicos como inexistentes na forma líquida para uso oral no mercado brasileiro, embora necessários, foram captopril, furosemida, digoxina, espironolactona e hidroclorotiazida (COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

A ausência de formulações adequadas, ou seja, medicamentos em formas farmacêuticas e concentrações próprias para o uso na população infantil é um aspecto particular da falta de medicamentos adequados às crianças. Formas orais sólidas, tais como comprimidos ou cápsulas, são aceitáveis para a maioria dos adultos, mas para as crianças e lactentes é difícil ou impossível engoli-las (FREED *et al.*, 2005). As crianças mais jovens podem ser incapazes de engolir comprimidos, podem cuspir comprimidos mastigáveis, ou não gostar de comprimidos efervescentes (IOM, 2008).

A população de pacientes pediátricos inclui neonatos, lactentes, pré-escolares, crianças e adolescentes, e, por isso, tem necessidades muito diferentes e abrangentes. A prática clínica pediátrica exige uma vasta gama de dosagens e concentrações que permita a administração da dose correta relacionada com a idade. Assim, é necessária uma série de formas farmacêuticas que sejam aceitáveis em diferentes idades e capacidades de deglutição, ou uma única forma farmacêutica flexível, que se ajuste a todas essas variações, uma vez que o desenvolvimento de múltiplas formas farmacêuticas de um mesmo medicamento geralmente não é comercialmente viável (NUNN; WILLIAMS, 2005).

Devido a esse problema, é comum, nas mais diversas realidades, a prática da adaptação de formas farmacêuticas de adultos para uso em crianças. As preparações obtidas são consideradas formulações extemporâneas, que são o resultado da reformulação de um medicamento oral ou tópico para produzir uma formulação adequada a uma necessidade, quando não há especialidade apropriada disponível comercialmente, não requerendo condições de esterilidade (DURGIN; HANAN; MASTANDUONO, 1999). Tais preparações têm caducidade limitada, uma vez que as condições de estabilidade do complexo medicamentoso são alteradas. São consideradas como "*off-label*", já que são alterações na forma farmacêutica de um produto registrado (KAIRUZ *et al.*, 2007). Na atualidade, é comum, em todo o mundo, o uso de formulações extemporâneas líquidas de diversos medicamentos preparadas a partir de formas farmacêuticas sólidas para torná-los acessíveis a

lactentes e crianças (NAHATA, 1999). Na maioria das vezes, a estabilidade dos produtos resultantes não é determinada e são raros os estudos clínicos publicados relativos à farmacocinética e bioequivalência de formulações extemporâneas (NAHATA; ALLEN, 2008).

Para simplificar o processo de preparação de uma formulação oral extemporânea e deixá-lo mais seguro, podem ser utilizados veículos preparados localmente ou comercializados, desenvolvidos para esse fim. Veículos são formulações que têm como função dar corpo às preparações farmacêuticas, diluindo-as à concentração conveniente, proporcionando maior facilidade de administração ou servindo de base na qual o medicamento é incorporado na forma sólida, após transformação em pó ou granulado (FINCHER, 1986). 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, o que dificulta o acesso e encarece o produto. Além disso, o produto importado seria então considerado como não licenciado no país que o importasse (o mesmo ocorre com medicamentos) (CONROY, 2003; NUNN, 2003).

No Brasil, existem bases para a preparação de suspensões de uso das farmácias com manipulação. Porém não identificamos no comércio nenhum veículo para o preparo de formulações extemporâneas de uso infantil, produto que poderia ser de grande utilidade, tanto para uso em hospitais, quanto pelos cuidadores em suas residências. Diante desse fato, um grupo de pesquisadores do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará decidiu desenvolver um veículo para ser utilizado na transformação de formas sólidas em líquidas para administração em crianças. Ao veículo desenvolvido deu-se o nome fantasia “Gute”. Foram realizados estudos de estabilidade química, física e microbiológica do produto, os quais obtiveram resultados satisfatórios, e, no presente trabalho são apresentadas as análises sensoriais do veículo, inclusive no seu uso hospitalar, na incorporação de captopril e furosemida, prescritos e administrados a pacientes pediátricos. Pretende-se chegar a um produto farmacêutico seguro e de grande utilidade, que proporcione a composição de suspensões elegantes, ou seja, com aspecto, cor, odor e sabor que proporcionem a aceitação do paciente, uniformes e fisicamente estáveis de maneira mais prática. As formulações pediátricas representam um nicho de mercado pouco explorado e com grande espaço para inovação, uma vez que foi relegado até recentemente. O projeto propiciará o desenvolvimento de um produto essencial e patenteável, sem similar comercializado no país, até o momento.

O presente trabalho consiste em uma etapa imprescindível do projeto, pois busca presumir como o produto irá satisfazer as necessidades sensoriais dos consumidores, ou seja, busca avaliar, medir e interpretar a percepção sensorial das crianças em relação ao sabor do produto, já que se trata de formulações orais. A palatabilidade, cujos atributos incluem aparência, sabor, aroma e textura, é um fator extremamente importante para assegurar uma maior probabilidade de que o paciente faça a ingestão dos medicamentos adequadamente (SHARMA; LEWIS, 2010). A qualidade do produto deve ser definida, entre outros aspectos, quanto às percepções do consumidor, e para isso é necessário o entendimento dos fatores que determinam relação do consumidor com esse produto (MINIM, 2006). Neste trabalho serão abordados os aspectos intensidade do sabor amargo, aceitação global e preferência das preparações.

Estudos de análise sensorial, também chamados de testes sensoriais, são avaliações com quaisquer substâncias capazes de gerar excitação aos órgãos do sentido humanos (alimentos, produtos químicos, drogas, fármacos, entre outros) (ANAND *et al.*, 2007). Envolvem análises sensíveis, construídas com base em delineamentos estatísticos que minimizam vieses e variações de respostas entre os voluntários humanos. Geram informações acerca das atitudes e expectativas do indivíduo e podem gerar informações importantes para guiar o desenvolvimento de formulações (ANAND *et al.*, 2008). Assim, a análise sensorial é parte essencial do desenvolvimento e controle de qualidade de formulações orais que são adaptadas para a necessidade de populações especiais, como a pediátrica (ANAND *et al.*, 2008; MATSUI, 2007; WOERTZ *et al.*, 2010).

A Análise Sensorial, utilizada principalmente em produtos alimentícios, tem sido bastante empregada em estudos com medicamentos, com crianças ou adultos voluntários, dependendo da população à qual se direciona o medicamento estudado ou do delineamento do pesquisador (DAVIES; TULEU, 2008; SQUIRES *et al.*, 2013). É importante que essa análise seja realizada com o público infantil quando o medicamento se destina a essa população, uma vez que as preferências das crianças em relação ao sabor diferem das preferências dos adultos (MATSUI *et al.*, 1997).

A realização de testes de palatabilidade em crianças é complexa e difícil, associada a muitos desafios práticos e técnicos, incluindo o recrutamento de sujeitos (considerando a faixa etária, a capacidade de se comunicar, as complexidades da palatabilidade e a confiabilidade das respostas), além de questões éticas acerca da participação de crianças em estudos envolvendo medicamentos (DAVIES; TULEU, 2008; ZAJICEK *et al.*,

2013). Nos casos das crianças menores de quatro anos, incapazes de responderem sozinhas aos testes de aceitação, a avaliação através do cuidador principal é uma boa fonte de informação acerca da palatabilidade das formulações.

Alguns estudos encontrados na literatura utilizaram a avaliação da aceitabilidade em crianças através dos seus responsáveis (cuidadores). Comumente pede-se que os responsáveis pela administração dos medicamentos levem para casa um formulário ou que preencham um diário, onde registram a aceitação da criança a cada dose, utilizando uma escala. Esse procedimento foi utilizado por Jahsen e Thorn (1987) em crianças de 1 a 7 anos, por Bouwman *et al.* (2001) em crianças menores de oito anos, e por Wollner *et al.* (2001) em crianças menores de seis anos. El-Chaar *et al.* (1996) e Cohen *et al.* (2009) também utilizaram esse procedimento, com crianças menores de 14 anos, porém, a criança podia responder ao teste sozinha, nos casos em que tivesse idade suficiente para entender. De forma semelhante ao que foi feito no presente estudo, onde a avaliação foi feita na beira do leito, Martinez *et al.* (2006) e Lava *et al.* (2011) determinaram a aceitação através de um teste aplicado à mãe, imediatamente após a administração de diferentes formulações a recém-nascidos, no qual ela avaliava a reação da criança, apontando em uma escala hedônica.

As cardiopatias são as anomalias congênitas com maior prevalência no nascimento (AMORIM *et al.*, 2008), sendo que sua ocorrência pode chegar a 1% na população pós-natal (JULIAN; COWAN, 2000). Cardiopatias congênitas podem ser conceituadas como alterações do coração e grandes vasos que estão presentes no nascimento (KUSOMOTO, 2001). Um terço dos afetados apresenta malformações cardíacas críticas que exigem intervenções terapêuticas imediatas, principalmente cirurgias de emergência (AMORIM *et al.*, 2008; SEGRE, 1991).

Considerando a importância dessas circunstâncias, este trabalho tem por objetivo avaliar a qualidade sensorial do veículo “Gute” e de formulações farmacêuticas preparadas a partir da incorporação dos medicamentos Captopril e Furosemida nesse veículo, em uso por pacientes cardiopatas pediátricos, internados em uma instituição pública de referência no Ceará.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar, em crianças, a aceitabilidade de um veículo formulado para o preparo de formulações extemporâneas, na presença e na ausência dos medicamentos Captopril e Furosemida.

2.2 Específicos

- Conhecer a capacidade do veículo em diferentes sabores de mascarar o gosto amargo em suspensões com Captopril e Furosemida;
- Conhecer a aceitabilidade do veículo em diferentes sabores, sem incorporação de medicamentos, por crianças saudáveis e seus responsáveis;
- Investigar, através dos responsáveis, a aceitabilidade das suspensões de Captopril e de Furosemida preparadas com o veículo em diferentes sabores, em pacientes pediátricos internados que utilizam esses medicamentos;
- Comparar a avaliação dos responsáveis quanto à aceitação pelas crianças com a observação direta, feita pela pesquisadora, da reação da criança ao provar as amostras.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Formulações adequadas em pediatria e formulações extemporâneas

3.1.1 Formas farmacêuticas e a adequação para crianças

Como a maioria dos medicamentos orais são autorizados ou registrados apenas para uso em adultos, suas apresentações também são desenvolvidas para essa população (WOODS, [1996?]). No início do desenvolvimento de novos medicamentos orais, a ênfase das análises das propriedades dos compostos está voltada para o desenvolvimento de formulações sólidas para adultos (CRAM *et al.*, 2009). Medicamentos orais destinados a adultos geralmente se apresentam em unidades que constituem uma dose não fracionável.

As formas farmacêuticas sólidas convencionais (comprimidos, drágeas ou cápsulas) nas quais a maioria dos medicamentos se apresentam, têm muitas vantagens, pois na maior parte dos casos, pode-se desenvolvê-las, produzi-las, armazená-las, transportá-las e distribuí-las com mais praticidade que as formas líquidas (NUNN; WILLIAMS, 2005). Além disso, podem ter o gosto do fármaco facilmente mascarado por técnicas de revestimento, se necessário (CRAM *et al.*, 2009).

Contudo esse tipo de forma farmacêutica tem um alcance limitado com relação à idade do paciente e sua capacidade de ingeri-la (NUNN, 2003). Pacientes pediátricos incluem os recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes, que têm características e necessidades muito diferentes. As formas sólidas orais desenvolvidas para adultos muitas vezes não são aceitáveis por alguns subgrupos de pacientes (MILANI *et al.*, 2010). Apesar de formas farmacêuticas sólidas serem amplamente aceitas por crianças mais velhas e adolescentes, as crianças mais jovens e seus cuidadores tendem a preferir formulações líquidas (CRAM *et al.*, 2009). Soluções em gotas ou xaropes e suspensões são geralmente adequadas para uso em recém-nascidos, bebês e crianças de tenra idade (PATEL *et al.*, 2011). Alguns fármacos estão disponíveis em formulações líquidas, mas em concentração inadequada para a medição da dose e administração a recém-nascidos ou crianças pequenas (NUNN, 2003), além de muitas vezes possuírem excipientes potencialmente perigosos para essa faixa etária (LASS *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2013, SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2014).

Há incertezas sobre a idade em que as crianças podem engolir medicamentos sólidos com segurança, devido à falta de estudos de utilização de diferentes formulações para crianças (THOMSON *et al.*, 2009). Muitas crianças, mesmo aquelas com mais idade, são

incapazes de engolir comprimidos ou cápsulas, e a insistência inadequada para que o façam implica em riscos. A idade com que as crianças conseguem tomar comprimidos ou cápsulas é variável e deve ser respeitada, de modo que a inalação acidental e asfixia sejam evitadas (NUNN, 2003). Segundo Woods, comprimidos e cápsulas geralmente são inadequados para administração em crianças com menos de quatro anos de idade (WOODS, [1996?]). Conforme Nahata e Allen (2008), crianças com idade menor que cinco anos não são capazes de engolir formas sólidas inteiras. O tamanho, o formato e a comparação com o sabor desagradável da formulação líquida do fármaco são fatores que influenciam na aceitação de comprimidos por crianças (NUNN; WILLIAMS, 2005). Um estudo publicado por Polaha, Dalton e Lancaster (2008) avaliou a aceitação de medicação líquida ou em comprimidos por 304 crianças, e constatou que mais da metade das crianças eram incapazes de engolir um comprimido de tamanho padrão ou uma cápsula pequena (POLAHA; DALTON; LANCASTER, 2008).

Outro aspecto importante é que os comprimidos convencionais nem sempre estão em uma dose adequada para uso em crianças, mesmo que os pacientes aceitem esse tipo de formulação. A maioria dos medicamentos disponíveis no mercado se apresenta em doses que não são compatíveis com algumas faixas etárias e não podem ser divididas em doses menores de forma fácil, precisa e reproduzível, o que torna difícil ou impossível a dosagem com base no peso corporal. Fragmentar comprimidos é processo rápido, e os segmentos provavelmente têm uma estabilidade semelhante ao do comprimido original, mas não se pode garantir precisão da dose que o segmento vai conter (NUNN, 2003). O peso de um segmento de comprimido partido ao meio pode variar de 50 a 150% do peso da metade exata do comprimido e a precisão não parece ser melhorada quando se usa cortadores de comprimidos disponíveis comercialmente (PATEL *et al.*, 2011). Além disso, alguns medicamentos em forma sólida não podem ser modificados, os com revestimento entérico são um exemplo (FREED *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas formas farmacêuticas sólidas apropriadas para crianças, como comprimidos e filmes dispersíveis, mastigáveis, mini comprimidos, grânulos, goma de mascar, entre outros. Já em 1994, Manley, Calnan e Sheiham (1994) constataram que os pais de crianças com incapacidades preferiam o uso da forma de comprimidos pequenos, uma vez que estes eram mais fáceis de administrar. Essas formulações são resultado de avanços na tecnologia farmacêutica. É tecnicamente possível desenvolver formulações de comprimidos adequados para crianças de várias idades, porém a

um custo maior (NUNN; WILLIAMS, 2005). Além do mais, mascarar o sabor dessas formas sólidas pediátricas é um desafio, em especial para fármacos de solubilidade elevada, que dissolvem rapidamente na boca. Técnicas de mascaramento do sabor incluem revestimento do fármaco antes da sua incorporação na formulação e películas de revestimento em grânulos ou mini comprimidos (CRAM *et al.*, 2009). A adição de agentes edulcorantes e flavorizantes para mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos em medicamentos na forma de filmes dispersíveis ainda tem efeitos sobre suas características mecânicas, limitando o processo (CILURZO *et al.*, 2010).

O emprego dessas técnicas acarreta em aumento de custos e demanda alta tecnologia, não disponível em muitas localidades ao redor do planeta. Formas farmacêuticas sólidas adequadas às crianças, embora disponíveis comercialmente para alguns medicamentos e em alguns países, ainda não solucionaram a maioria dos problemas na prática clínica, especialmente no Brasil e em outros países em desenvolvimento.

Uma formulação ideal para crianças deve ter uma forma farmacêutica que se adapte à totalidade das necessidades clínicas relativas às diferentes faixas etárias compreendidas entre a infância e a adolescência. O tamanho das doses recomendadas geralmente varia com a idade, peso corporal, área de superfície corporal e com as capacidades ou preferências das crianças (NUNN, 2003; NUNN; WILLIAMS, 2005). A formulação ideal precisa ter concentração e volume suficientes para obtenção da dosagem necessária, tornando a administração fácil e confiável. Deve também ser facilmente produzida, utilizando um mínimo de excipientes não tóxicos e resultando em uma formulação elegante, com sabor agradável, estável, a baixo custo e comercialmente viável. Ademais, é necessário causar mínimo impacto sobre o estilo de vida do paciente, e ter dados científicos que respaldem o preparo e a determinação do prazo de validade (COSTA; LIMA; COELHO; 2009; NUNN; WILLIAMS, 2005).

A administração de um medicamento em crianças é otimizada quando a formulação não demanda tempo no preparo da dose, tem consistência ideal para a medição segura, e é de fácil deglutição pela criança, além de ter estabilidade química, física e microbiológica (COSTA; COELHO; LIMA, 2009). As preparações líquidas podem apresentar essas características, por isso são formulações adequadas para uso em crianças (NAHATA; ALLEN, 2008). Uma vez disponíveis, formulações líquidas são quase sempre escolhidas para serem dadas a crianças pequenas (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012). Com o uso de dispositivos de medição adequados, como seringas para administração oral,

possível o ajuste de diferentes doses para administração em crianças com diferentes idades e pesos. Dessa forma, pode-se obter flexibilidade e acurácia na medição da dose a partir de uma única formulação na forma líquida (NUNN, 2003; COSTA; LIMA; COELHO; 2009; DAVIES; TULEU, 2008).

Contudo, a formulação de medicamentos na forma líquida apresenta muitos desafios (NUNN; WILLIAMS, 2005; THOMSON *et al.*, 2009). Um deles é atingir uma formulação com homogeneidade satisfatória para que as doses retiradas tenham sempre a mesma quantidade de composto ativo. A consistência da formulação interfere na facilidade de medição e de resuspensão com agitação, e a solubilidade do composto ativo interfere na homogeneidade da dose, podendo ser necessária a adição de excipientes, como co-solventes e surfactantes (NUNN; WILLIAMS, 2005). Outros excipientes como tampões, antioxidantes e conservantes são necessários para garantir a estabilidade da formulação, que é diminuída em meio aquoso. Esses excipientes podem ou não ser seguros para o uso em crianças, o que demanda atenção na sua escolha e nas quantidades utilizadas (NUNN, 2003; NUNN; WILLIAMS, 2005; THOMSON *et al.*, 2009). Além disso, formas líquidas com sabor aceitável podem ser difíceis de formular (NUNN, 2003).

3.1.2 Formulações extemporâneas

O termo formulação extemporânea é usualmente entendido como a manipulação, por farmacêuticos, de medicamentos e excipientes, usando técnicas de manipulação tradicionais para produzir formulações adequadas a uma necessidade especial, quando a forma comercial não está disponível (DURGIN; HANAN; MASTANDUONO, 1999; KAIRUZ *et al.*, 2007; WHO, 2011). Toda preparação extemporânea deve ser usada em até 48 h após sua manipulação, mediante prescrição médica, com formulação individualizada (BRASIL, 2007). O termo também tem sido usado para descrever a manipulação de formas farmacêuticas tais como a divisão de comprimidos ou a reconstituição de uma mistura de pó de antibiótico. No entanto, essa última consiste em uma instrução do fabricante para a utilização da formulação, portanto difere das modificações de medicamentos não autorizadas (SALUNKE *et al.*, 2011).

Um exemplo de modificação na formulação é o uso de formulações líquidas já existentes na forma injetável para administração oral. Apesar de, na maioria dos casos, as formas líquidas serem vantajosas em crianças, a administração da forma injetável via oral é desaconselhada devido a alguns aspectos. Nas condições ácidas do estômago o fármaco ou o

seu sal podem ter algumas de suas propriedades alteradas ou serem quimicamente degradados. Alguns fármacos na forma injetável, como a cefuroxima e o enalaprilato, não são apropriados para administração oral devido à baixa absorção, só podendo ser administrados por via oral como pró-drogas (cefuroxima axetil e maleato de enalapril). Soluções injetáveis podem conter excipientes e adjuvantes que são indesejáveis em certos pacientes, principalmente neonatos (por exemplo, propilenoglicol e etanol). O custo de usar a forma injetável por via oral pode ser proibitivo, podendo chegar a ser 60 vezes maior (por miligrama de droga) que o custo de usar a forma oral. Além disso, o volume requerido pode ser impraticável, uma vez que a administração oral submete o fármaco a um metabolismo de primeira passagem, resultando numa pobre biodisponibilidade oral. Assim, para uma dose oral de propranolol de 15 mg, por exemplo, seria necessário um volume de 15 mL de uma solução injetável de 1mg/ml, ou seja, 15 ampolas (NUNN, 2003; PATEL *et al.*, 2011;).

A fragmentação e a trituração de um comprimido ou a abertura de uma cápsula são outros exemplos de modificações. O pó resultante pode ser diluído com lactose ou material similar e redistribuído em cápsulas menores ou em sachês (NUNN, 2003). Comprimidos triturados podem ainda ser dissolvidos ou suspensos em um veículo líquido para produzir uma formulação líquida, com adição de agentes edulcorantes de flavorizantes, se necessário. Dissolve-se ou se dispersa o pó em uma quantidade conhecida de água ou veículo em uma proporção adequada para que as doses sejam facilmente medidas (WOODS, [1996?]).

Alguns comprimidos podem se dispersar inteiros em água, sem a necessidade de trituração prévia. Nesse caso, o comprimido pode ser disperso em um pequeno volume de líquido. Se o comprimido se dispersa facilmente e a droga é solúvel, esse processo permite medição de doses com precisão (WOODS, [1996?]). Contudo, nem todos os comprimidos se dispersam rapidamente e essas situações exigem uma elaboração mais detalhada da formulação. Excipientes não solúveis do comprimido utilizado podem formar uma suspensão que rapidamente se precipita, dificultando ainda mais a medição de doses homogêneas e precisas no momento da administração, mesmo quando o fármaco é solúvel no meio (NUNN, 2003; WOODS, [1996?]).

O processo de preparação de uma formulação extemporânea líquida a partir de um comprimido ou cápsula deve envolver a pulverização dos comprimidos ou esvaziamento do conteúdo das cápsulas em um gral. Um veículo é selecionado e uma pequena quantidade adicionada ao pó, misturando-se até formar uma pasta lisa, então se realiza a levigação.

Acrescentam-se porções adicionais de veículo, com agitação, até o volume final, e a preparação é finalmente homogeneizada, envasada e rotulada. Os veículos podem ser adquiridos comercialmente ou preparados localmente (PATEL *et al.*, 2011).

A Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 67, 2007 diz que as preparação extemporâneas devem ser usadas em até 48 horas após sua manipulação (BRASIL, 2007). Contudo, o padrão da farmacopeia americana é que a utilização seja feita em no máximo 14 dias desde que conservadas em geladeira, se nenhuma informação sobre estabilidade está disponível (NAHATA; ALLEN, 2008). Há relativamente poucos estudos publicados sobre estabilidade de produtos extemporâneos. Na literatura, para algumas preparações extemporâneas, o período de vida útil foi determinado pela estabilidade química, principalmente avaliada por HPLC. Raros são os estudos de estabilidade bem controlados já publicados sobre problemas de compatibilidade *in vitro* entre formas farmacêuticas sólidas manipuladas e alimentos ou bebidas, comumente misturados para administração em crianças. Na maior parte dos estudos, os testes não incluem os ensaios de estabilidade física e microbiológica, e não mimetizam o uso na prática diária, quando a preparação encontra-se em temperatura variável e abertura frequente do frasco durante o curso do tratamento (PATEL *et al.*, 2011).

A preparação de formulações extemporâneas de medicamentos está associada a um maior risco de erros quando não há um controle ou registro do processo. Se os profissionais envolvidos não estiverem bem versados nos procedimentos, podem ocorrer erros na composição (PATEL *et al.*, 2011). Há evidência, na literatura, de erros de medicação com formulações extemporâneas ou na preparação de lotes de pequena escala que resultaram em mortes e danos a muitas crianças (NUNN; AINDOW; WOODS, 2012).

Costa, Lima e Coelho (2009), em uma observação direta, durante um mês, do preparo dos medicamentos em hospital público de referência em Fortaleza-Ceará, evidenciaram falhas de procedimento no que diz respeito ao fracionamento, trituração e tentativa de dissolução de comprimidos. As adaptações foram realizadas em local inadequado (aberto, sem restrição quanto às pessoas que ali circulavam, muito próximo a uma pia utilizada para lavagem de mãos e utensílios), por profissional não qualificado, sem a supervisão do farmacêutico e sem as boas práticas de manipulação, o que aumenta muito os riscos de inexatidão da dose, contaminação e até mesmo de perda da efetividade do medicamento (COSTA; LIMA; COELHO; 2009).

A biodisponibilidade de produtos extemporâneos também pode ser imprevisível. Uma formulação mal elaborada obtida a partir de formas farmacêuticas sólidas trituradas pode não ser bioequivalente ao comprimido ou cápsula engolidos inteiros. O objetivo de obter uma formulação que as crianças possam tomar deve ser aliado à busca de uma formulação com biodisponibilidade otimizada (PATEL *et al.*, 2011). Outro problema relacionado à modificação de formas farmacêuticas é a perda do medicamento, quando apenas parte da formulação é usada e o conteúdo remanescente é descartado, devido à sua instabilidade. A existência de formulações farmacêuticas apropriadas facilita a administração e o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias, reduzindo os custos em saúde (COSTA; LIMA; COELHO; 2009).

A formulação extemporânea deve ser realizada como um último recurso. A prática pode ser evitada se os profissionais de saúde trabalharem juntos para garantir que formas farmacêuticas comerciais apropriadas estejam disponíveis sempre que possível. Farmacêuticos e pediatras devem unir esforços para garantir que os medicamentos licenciados apropriados sejam utilizados quando disponíveis. Para isso, pode ser necessária a escolha de alternativas farmacêuticas e até mesmo a importação de produtos. Contudo, essa situação "ideal" dificilmente é alcançada ou possível, principalmente nos serviços públicos de saúde. O que se verifica mais frequentemente é a adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e a prescrição de formulações magistrais (NUNN, 2003; NUNN; AINDOW; WOODS, 2012).

3.1.3 Uso de formulações extemporâneas em crianças

A literatura aponta algumas informações sobre o uso de formulações extemporâneas. Em estudo realizado em dois hospitais da Austrália em 1982, 116 medicamentos foram preparados extemporaneamente em 270 formulações diferentes para uso pediátrico. Foram identificados como problemas mais frequentes: o gosto desagradável, a falta de uniformidade das doses e a falta de dados de estabilidade química e física (STEWART; TUCKER, 1982). Em outro estudo, um levantamento em 57 hospitais americanos, com número de leitos pediátricos variando de 36 a 350, verificou-se a necessidade de mais de 100 formulações líquidas para uso em pacientes pediátricos (PAL; NAHATA, 2001).

Uma auditoria realizada em um hospital infantil no México, no período de 1996-2002, avaliou as formulações extemporâneas produzidas pelo laboratório do hospital. O

número de formulações extemporâneas por 100 pacientes internados variou de 1562 em 1996 a 2656, em 2002. Uma média de 65.300 doses foram preparadas a cada ano por cada membro do laboratório. Avaliações químicas ou bacteriológicas não foram realizadas em nenhuma das formulações extemporâneas, devido à falta de equipamentos (GALICIA-ESQUIVEL; VELÁZQUEZ-ARMENTA; NAVA-OCAMPO, 2004). Outra pesquisa mais recente em 20 hospitais pediátricos de quatro regiões dos Estados Unidos, com 63 a 491 leitos, observou que 28% dos pacientes internados dentro de um ano receberam formulações líquidas manipuladas. No mesmo período, 6,9% de todas as doses dispensadas eram na forma de formulações extemporâneas líquidas (LUGO *et al.*, 2009).

Em países com poucos recursos, até mesmo para a administração de medicamentos comuns, tais como paracetamol, pode ser necessário manipular ou modificar, pois o acesso a medicamentos prioritários da Lista de Medicamentos Essenciais para as crianças da Organização Mundial de Saúde não é garantido (NUNN; AINDOW; WOODS, 2012). Robertson *et al.* (2009) verificaram, em 14 países africanos, que o acesso a medicamentos essenciais para crianças era desfavorecido, tanto em serviços de saúde públicos quanto privados.

Woods (2010) verificou que 70% das solicitações de informação sobre formulações pediátricas e administração de medicamentos em pediatria, oriundas de países em desenvolvimento, a um serviço de informações neozelandês, de 2001 a 2009, eram relacionadas a formulações disponíveis comercialmente em outros países. As classes de medicamentos mais envolvidas nas solicitações foram antibióticos, antirretrovirais, medicamentos para tratamento da tuberculose e de doenças cardiovasculares (WOODS, 2010).

No Canadá, crianças recebendo terapia antirretroviral dispõem de formulações pediátricas desses medicamentos, enquanto que nos países em desenvolvimento, comprimidos de uso adulto são muitas vezes partidos ou triturados para serem usados por crianças (LIN *et al.*, 2011). No ano de 2001 na Tailândia, o governo começou a produzir antirretrovirais, no entanto, as formulações desses medicamentos eram produzidas principalmente na forma sólida para adultos. Assim, muitas crianças ainda têm que utilizar comprimidos triturados, tomar grandes quantidades de antirretrovirais líquidos ou abrir cápsulas (BUNUPURADAH *et al.*, 2006). A falta de adesão resultante do uso de formulações não elaboradas para crianças tem sérias implicações para a resistência viral, para a saúde das crianças infectadas pelo HIV e para o sucesso dos programas nacionais de tratamento da AIDS, por isso a necessidade de

formulações pediátricas com palatabilidade melhorada é primordial (BAGULEY *et al.*, 2012). No Brasil, a RENAME de 2012 incluiu algumas formulações de antirretrovirais adequadas a crianças, mas uma maior variedade de soluções orais e de concentrações dos antirretrovirais ainda são necessárias para melhor suprir as necessidades em pediatria (COELHO *et al.*, 2013).

Com relação à malária, quase todas as formas de terapia combinada à base de artemisinina estão disponíveis apenas em comprimidos. Geralmente é necessário triturar comprimidos de arteméter + lumefantrina para administração em lactentes e crianças jovens. Os comprimidos triturados têm um gosto amargo que pode levar as crianças a cuspir ou vomitar o medicamento, podendo resultar em subdoses, ou sobredoses se administrado novamente em seguida (ABDULLA *et al.*, 2010). A RENAME de 2012 apresenta para arteméter + lumefantrina apenas a forma farmacêutica comprimido, não apresentando a forma comprimido dispersível, presente na Lista de Medicamentos Essenciais para crianças da OMS. Apenas 40% das formulações destinadas ao tratamento da malária, presentes na lista da OMS, contam na lista brasileira (COELHO *et al.*, 2013).

Lass *et al.* (2012), em um estudo de coorte prospectivo que registrou, durante um ano, todos os medicamentos prescritos a neonatos internados em um hospital da Estônia, constatou que dos 107 medicamentos prescritos a 348 neonatos, 19 eram de formulações manipuladas, preparadas a partir de formulações sólidas orais, como comprimidos esmagados ou cápsulas abertas.

Situação semelhante também é vivenciada no Brasil. Gonçalves, Caixeta e Reis (2009) analisaram os antimicrobianos de uso sistêmico consumidos no ano de 2005 em unidades pediátricas de dois hospitais públicos de referência em Belo Horizonte, levando-se em consideração a necessidade de transformação da forma farmacêutica, o fracionamento e a porcentagem de desperdício. Verificou-se que 97,2% dos medicamentos analisados foram considerados inadequados para utilização em recém-nascidos prematuros; 82,5% foram considerados inadequados para uso em recém-nascidos a termo e 68,1% foram considerados inadequados para lactentes. Dos 93 antimicrobianos utilizados nos dois hospitais estudados, 20 foram submetidos a procedimentos farmacotécnicos antes da dispensação. Para nove antimicrobianos havia disponibilidade de forma farmacêutica adequada no mercado, porém não constavam na padronização dos hospitais. Dos medicamentos passíveis de transformação, operações farmacêuticas foram realizadas pelas farmácias hospitalares em 32,5% dos antimicrobianos em um hospital, e em 11,1% no outro hospital. Considerando essa reduzida

porcentagem de manipulação realizada pelas farmácias dos hospitais, fica evidente que essas transformações são realizadas pela equipe de enfermagem, para viabilizar a administração (GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009).

Ferreira *et al.* (2012) realizaram um estudo transversal envolvendo os pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital no Sudeste do Brasil durante o período de maio de 2008 a janeiro de 2009. Foram analisados 1.054 itens de prescrição de 73 pacientes de zero a 16 anos. As preparações extemporâneas tiveram prevalência de 2%, mas, em todos os casos em que foram prescritos os medicamentos hidroclorotiazida, captopril e lorazepam, foi necessária a preparação de formulações extemporâneas a partir de cápsulas ou comprimidos, devido à dificuldade ou incapacidade de deglutição dos pacientes, ou à necessidade de doses mais baixas.

3.1.3.1 *Uso de formulações extemporâneas de medicamentos cardiovasculares*

Medicamentos adequadamente registrados e formulados para crianças estão geralmente disponíveis para os problemas comuns da infância, tais como infecções, mas são poucos os disponíveis para condições menos comuns, como as condições cardiovasculares (NUNN, 2003). Dentre os medicamentos cardiovasculares, ou seja, medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular e renal, como os antagonistas da angiotensina (MEIER *et al.*, 2006), os bloqueadores dos canais de cálcio (MILANI *et al.*, 2010), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e diuréticos tiazídicos (ZGRAGGEN *et al.*, 2012), a carência de formulações para crianças não afeta somente países em desenvolvimento.

As preparações podem ser feitas por manipulação magistral, a partir de matérias-primas, porém poucos exemplos de uso dessas técnicas para produção de insumos para a terapia cardiovascular são encontrados (PATEL *et al.*, 2011). O que ocorre na prática, tanto para administração pelos pais a seus filhos em casa, quanto em ambiente hospitalar, são estratégias como triturar, partir ou dispersar comprimidos em líquidos.

O uso de formulações extemporâneas nem sempre é bem documentado e analisado. Geralmente é considerado uso *off-label* (conceito que inclui o uso do medicamento em forma farmacêutica diferente da registrada) (NEUBERT *et al.*, 2008). Um estudo germânico sobre o uso *off-label* entre as crianças, através da comparação de medicamentos encontrados em prescrições *off-label* com listas de medicamentos de necessidade prioritária elencados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), concluiu que quase 100% dos 21 medicamentos cardiovasculares prescritos estavam listados pela EMA para serem

priorizados nas investigações clínicas, sendo que a maioria não possuía alternativas autorizadas disponíveis para as indicações em crianças. Esses medicamentos abrangem um espectro de doenças potencialmente fatais, tais como insuficiência cardíaca, arritmias e trombose (HSIEN *et al.*, 2008).

3.1.4 Veículos disponíveis para comercialização

Para simplificar o processo de preparação de formulações orais extemporâneas, podem ser utilizados veículos específicos para esse fim. Veículos são formulações destituídas de atividade que têm como função dar corpo às preparações farmacêuticas, diluindo-as à concentração conveniente, proporcionando maior facilidade de administração ou servindo de base na qual um medicamento é incorporado na forma sólida, após transformação em pó ou granulado (FINCHER, 1986). Veículos como esses já são comercializados em outros países.

O laboratório norte-americano Paddock (Paddock Laboratories, Inc.), que posteriormente foi comprado pela Perrigo Company®, produz uma linha de veículos líquidos orais que prometem formar suspensões elegantes, uniformes e fisicamente estáveis, e simplificar o processo, na medida em que um pó medicamentoso é incorporado ao produto. Os veículos são tamponados com ácido cítrico e fosfato de sódio a um pH ligeiramente ácido, para ajudar a reduzir a degradação dos ativos por oxidação. Possuem como conservantes parabenos e sorbato de potássio. Um agente antiespumante é incorporado ao produto para permitir uma agitação vigorosa com mínima produção de espuma.

Nessa linha encontra-se o *Ora-Plus*®, de base aquosa com uma mistura de agentes de suspensão; o *Ora-Sweet*®, que possui edulcorantes (sacarose) e aromatizantes (mistura de sabor cítrico e de frutas vermelhas), também apresentado na versão sem açúcar (*Sugar Free – SF*), e o *Ora Sweet SF*®, com sacarina sódica. Também fazem parte dessa linha o *Ora Blend*®, que combina as propriedades de suspensão do *Ora Plus*® com as propriedades sensoriais do *Ora Sweet*®, e sua versão *sugar free*, o *Ora-Blend SF*®.

Diversos medicamentos tiveram sua estabilidade estudada em suspensões feitas com os veículos dessa linha de produtos: tartarato de metoprolol, cloridrato de verapamil, espironolactona + hidrocortizida, baclofeno, captopril, cloridrato de diltiazem, dipiridamol, acetato de flecainida, alprazolam, fosfato de cloroquina, cisaprida, maleato de enalapril, cloridrato de hidralazina, cetoconazol, metolazona, metronidazol, cloridrato de procainamida, espironolactona, oseltamivir, valganciclovir, cloridrato de terbinafina e tiagabina (PHARMINFOTECH, 2011).

A Fagron®, uma multinacional, também possui linhas de produtos para veiculação de medicamentos orais, a linha SyrSpend SF® e a linha SyrSpend SF Alka®. A linha SyrSpend SF® não contém açúcar nem álcool. Os produtos são adoçados com sucralose e possuem agente antiespumante. Os produtos têm baixa osmolaridade para minimizar efeitos laxativos e tecnologias suspensivas, permitindo uma dosagem mais precisa. Os veículos dessa linha são tamponados a um pH de 4,2 para máxima compatibilidade com os princípios ativos.

A linha SyrSpend SF® contém as versões sem sabor, cereja e uva. Já os produtos da linha SyrSpend SF Alka® consistem em pós para reconstituição. Também são livres de álcool, e adoçados com sucralose e não contêm conservantes ou corantes. Essa linha propõe as mesmas propriedades suspensivas e de osmolaridade da linha anteriormente descrita, porém tem a propriedade de proporcionar um ambiente alcalino para drogas lábeis em ácido. Depois de reconstituído, o veículo tem o pH maior que 7,0. Encontram-se disponíveis nas versões sem sabor e cereja. Estudos de estabilidade já realizados incluem os fármacos vancomicina, oseltamivir, propranolol, metronidazol, gabapentina, verapamil, e ursodiol em SyrSpend SF®, e omeprazol em SyrSpend SF Alka® (FAGRON, 2013).

Outra empresa americana, a Humco®, tem entre seus produtos a linha Syrpalta®, formada por xaropes flavorizados usados para mascarar o sabor dos medicamentos, e as linhas Flavor® e Versa®. A linha Flavor® consiste nos produtos Flavor Plus®, Flavor Sweet® e Flavor Blend®, tamponados com ácido cítrico e fosfato de sódio a um pH de 4,5 a 5,0, contendo os conservantes sorbato de potássio e metilparabeno. O Flavor Plus® é um veículo sem sabor, adequado para a preparação de suspensões. O Flavor Sweet® é um xarope a base de sacarose, contém corantes, e é flavorizado em sabor cereja. Também possui a versão sem açúcar, o Flavor Sweet SF®. O Flavor Blend®, uma combinação do Flavor Plus®, com seus excipientes direcionados às propriedades de suspensão, e do Flavor Sweet®, com suas propriedades sensoriais. Já a linha Versa® apresenta os produtos VersaFree®, um xarope, e VersaPlus®, um veículo para suspensão. Ambos não possuem corantes, conservantes, flavorizantes, açúcar ou sacarina, com a intenção de causar menos reações alérgicas nos pacientes. São adoçados com aspartame e alegam ter praticamente nenhum gosto residual.

Esses produtos possuem estudos de estabilidade publicados para os medicamentos a seguir: alopurinol, azatioprina, cisaprida, metronidazol, amiodarona, amlodipina, atenolol, dipiridamol, flecainida, metoprolol, nifedipina, procainamida, quinidina, espironolactona, verapamil, captopril, diltiazem, enalapril, hidralazina, labetalol, metolazona, sildenafil,

alprazolam, anfetaminas, clonazepam, acetazolamida, lamotrigina, cloroquina, dapsona, flucitosina, cetoconazol, pirazinamida e rifampicina (HUMCO, 2013).

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 (CONROY, 2003; NUNN, 2003).

No Brasil, o Ministério da Saúde, com a Portaria MS nº 3916 de 30 de outubro de 1998, além de trazer muitos avanços com a implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população, trouxe como uma de suas diretrizes o Desenvolvimento Científico e Tecnológico:

Será incentivada a revisão das tecnologias de formulação farmacêutica e 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 no exposto anteriormente, um grupo de pesquisa da Universidade Federal do Ceará, do qual fazem parte pesquisadores com formação e experiência na área de tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e áreas complementares, desenvolveu um veículo para ser utilizado na transformação de medicamentos de formas farmacêuticas sólidas a líquidas para administração a crianças, com nome fantasia “Gute”. O projeto inclui estudos de estabilidade, análise sensorial e avaliação da utilização clínica do veículo. O grupo pretende chegar a um produto farmacêutico seguro, de grande utilidade e baixo custo, que possa vir a preencher essa lacuna no país.

3.1.4.1 O veículo “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). 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 se optou 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.

Estudos têm sido realizados, porém ainda não publicados, acerca da estabilidade química, física e microbiológica do produto, com e sem ativos, para os medicamentos captopril, furosemida, hidroclorotiazida, ganciclovir, entre outros, os quais obtiveram resultados satisfatórios para os tempos de armazenamento avaliados.

3.2 Palatabilidade e Análise sensorial

O sabor de uma substância, alimento ou medicamento, é a percepção da combinação de vários sinais sensoriais como os gostos, o tato dentro da boca, a temperatura, a aparência e principalmente o aroma (DAVIES; TULEU, 2008). Existem cinco diferentes gostos elementares, ou "gostos básicos": doce, azedo, salgado, amargo e umami (um sutil e agradável sabor transmitido pelo glutamato, pelo inosinato e pelo guanilato, que ocorrem naturalmente em muitos alimentos) (BAGULEY *et al.*, 2012; LAWLESS; HEYMANN, 1998). Odores ou aromas são dados por compostos químicos voláteis percebidos através do olfato (ZAJICEK *et al.*, 2013). O paladar e o olfato são os sentidos mais influentes na determinação de como percebemos o sabor das substâncias. Já o termo "palatabilidade" significa qualidade do que é palatável, ou seja, agradável ao paladar (DAVIES; TULEU, 2008). Além das características sensoriais mais evidentes, uma boa palatabilidade também deve compreender um sabor residual (sensação percebida após a ingestão da substância) aceitável (CRAM *et al.*, 2009; PAWAR; KUMAR, 2002).

O sabor que cada substância tem para cada pessoa é afetado por muitos fatores, como: deficiências na visão, influências hormonais, variações genéticas, uso de medicamentos e produtos químicos, doenças, congestão nasal, idade e aceitação sociocultural (DAVIES; TULEU, 2008). Contudo, substâncias de gosto amargo provocam determinados reflexos de rejeição inatos nos seres humanos (MENNELLA; PEPINO; BEAUCHAMP, 2003).

Presumivelmente, esse reflexo de rejeição vem do processo de evolução da proteção mútua dos animais e dos vegetais, para proteger o animal de intoxicação (a maioria, mas não todos, os compostos amargos na natureza são tóxicos em algum grau) e proteger a planta de ser comida (BAGULEY *et al.*, 2012; MENNELLA; BEAUCHAMP, 2008).

Muitos fármacos têm intrinsicamente um gosto desagradável. Observa-se, frequentemente, uma correlação entre a estrutura química de um composto e o seu sabor. Sais de baixo peso molecular tendem a ter um gosto salgado, e sais de maior peso molecular tendem a ter um gosto amargo. Compostos contendo nitrogênio, tais como os alcaloides, tendem a ser muito amargos. Os compostos orgânicos que contêm grupos hidroxila tendem a tornarem-se cada vez mais doces com o aumento do número de grupos hidroxila. Ésteres orgânicos, álcoois e aldeídos são conhecidos pelo seu sabor agradável e sensação fresca produzida pela sua volatilidade (PHARMLABS, 2013). Sabe-se que o Captopril apresenta forte sabor e odor sulfuroso (MULLA *et al.*, 2011) e que a Furosemida tem um desagradável gosto amargo (KAWANO *et al.*, 2010; ONG *et al.*, 2004).

Um medicamento palatável é aquele em que os atributos sensoriais aversivos foram minimizados, mascarados ou eliminados na sua formulação (ZAJICEK *et al.*, 2013). O sabor e aroma originais do fármaco podem ser mascarados com uso de revestimento do comprimido ou encapsulamento. O gosto amargo do princípio ativo é mais difícil de mascarar, pois deixa um gosto residual, aquele que permanece no paladar após a ingestão do medicamento (GEE; HAGEMANN, 2007).

As crianças, de maneira geral, recusam qualquer coisa que para elas não tenha gosto ou cheiro bom. As papilas gustativas e receptores olfativos já estão bem desenvolvidos na infância (PAWAR; KUMAR, 2002). Poucas horas após o nascimento, os bebês já percebem as diferenças de sabor das substâncias e rejeitam líquidos de gosto amargo (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012). Há uma tendência natural nas crianças de preferir alimentos doces e rejeitar alimentos amargos, o que explica em parte por que os pais muitas vezes oferecem uma colher de açúcar ou mel para mascarar o sabor dos medicamentos e torná-los atraentes (PAWAR; KUMAR, 2002); por que as formulações de medicamentos pediátricos bem sucedidos contêm adoçantes, e por que os laboratórios se empenham em aumentar a palatabilidade das formulações, mascarando ou disfarçando o gosto amargo inerente a muitos fármacos (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012).

O uso de edulcorantes e flavorizantes é de importância fundamental para melhorar a palatabilidade. Um flavorizante, substância natural ou artificial que se adiciona à

formulação para dar ou realçar o sabor e o aroma, juntamente com um edulcorante, que confere sabor doce à preparação, geralmente ajuda a mascarar o sabor desagradável de um produto (KATDARE; CHAUBAL, 2006). Frequentemente, as propriedades químicas e o sabor de um fármaco ditam a escolha do flavorizante, de tal forma que possa mascarar eficazmente o seu sabor sem afetar negativamente a sua estabilidade ou biodisponibilidade. A textura da formulação oral e percepção da consistência também são aspectos importantes na palatabilidade. Essas propriedades estão mais relacionadas a formulações que contenham partículas sólidas, como as suspensões, e dependem do tamanho, forma e dureza das partículas em suspensão, que podem conferir uma sensação arenosa ao líquido (TOLIA *et al.*, 2004).

3.2.1 Seleção e adesão ao tratamento e palatabilidade

Quando há alternativas de eficácia e segurança similares, o médico deve escolher qual opção será a mais adequada para o paciente. Nessas situações, outros fatores podem entrar em jogo para determinar qual agente seria o ideal em um dado contexto. Alguns desses fatores são a inclusão do medicamento em formulários terapêuticos, custo, e fatores que influenciam na facilidade de administração, aceitação e adesão ao tratamento, como a duração do tratamento, o número de doses diárias necessárias e, principalmente, os atributos sensoriais da preparação (ANGELILLI *et al.*, 2000; HENDELES, 2003; ISA *et al.*, 2001; MEIER *et al.*, 2006; MELTZER *et al.*, 2008; RAMGOOLAM; STEELE, 2002).

Lin *et al.* (2011) realizaram um trabalho no qual médicos canadenses que atendem crianças e adolescentes (de zero a 18 anos) com HIV foram entrevistados por correio através de um questionário que continha perguntas acerca da palatabilidade dos medicamentos que prescreviam. Todos os médicos responderam que as crianças detestavam ritonavir líquido. Apesar disso, houve uma tendência maior de prescrever ritonavir líquido como tratamento de primeira linha em comparação com outras formulações líquidas. Nelfinavir e amprenavir líquidos também foram classificados como não agradáveis para as crianças. O ritonavir líquido gerou a necessidade de mudança de tratamento devido à sua baixa palatabilidade em mais de 50% das vezes. Nesse estudo, o conhecimento e percepção dos médicos sobre as preferências dos pacientes e sobre a baixa palatabilidade de certos medicamentos raramente os impediu de prescrevê-los para as crianças, apesar do fato de que a melhoria do sabor leva a uma melhor adesão em crianças, resultando em melhores resultados e menos estresse familiar.

Em outra investigação, Gee *et al.* (2007) reuniram estudantes de medicina e farmácia, residentes de medicina e pediatras para participar de um estudo no qual provaram 24 formulações de antimicrobianos e avaliaram as características sensoriais de cada um dos produtos. Na ocasião, foi discutido o sabor dos antibióticos e os efeitos que o sabor pode ter sobre cumprimento dos tratamentos. Após um mês, foi realizada uma entrevista com os participantes sobre como essas atividades afetaram seus hábitos de prescrição e aconselhamento. Apenas 42% dos respondentes disseram ter percebido que seus hábitos haviam mudado. Entre as mudanças relatadas estavam: consideração do sabor e da textura da formulação na hora de prescrever, não prescrever medicamentos conhecidos por terem sabor ruim, e prescrição de comprimidos triturados ao invés da formulação líquida com sabor ruim. Embora a prescrição de comprimidos triturados seja desaconselhada quando existe alternativa adequada, essa atitude demonstra que os prescritores consideraram a importância da palatabilidade para o sucesso do tratamento. A outra metade dos entrevistados indicou que os seus hábitos de prescrição não tinha mudado, pois não havia outras opções equivalentes para alguns medicamentos, como a clindamicina e o metronidazol. Os autores concluíram que é importante que os profissionais de saúde estejam cientes dos problemas associados com a adesão à medicação em pacientes pediátricos, nos quais o sabor desempenha um papel importante, porém é necessário realizar testes para saber se a criança vai tolerar a palatabilidade da formulação.

Um dos fatores mais importantes a serem considerados na seleção de medicamentos para crianças é o quanto as doses podem ser facilmente engolidas e retidas, ou seja, sem que a criança cuspa ou vomite. Medicamentos com gosto ruim associado a uma dose de grande volume geram recusa e até vômito no momento da medicação (HENDELES, 2003). Acredita-se que a palatabilidade é o fator mais importante na seleção de um medicamento entre opções similares disponíveis, seja no uso de antibióticos na atenção primária (ANGELILLI *et al.*, 2000; RAMGOOLAM; STEELE, 2002), no tratamento de crises agudas de asma (ISA *et al.*, 2001; HENDELES, 2003), e principalmente nos tratamentos crônicos, como, por exemplo, nas nefropatias (MEIER *et al.*, 2006).

Adesão ao tratamento é definida como o quanto o comportamento do paciente ao utilizar os medicamentos, seguir uma dieta ou executar mudanças no estilo de vida está em concordância com o plano terapêutico orientado pelo agente promotor de saúde (WHO, 2003). Sabemos que consequências desfavoráveis de uma má adesão ao tratamento, descumprimento das doses ou da duração da terapia, incluem o aumento da sintomatologia e

de hospitalizações desnecessárias, causando danos muitas vezes irreversíveis (WHO, 2003). A falta de adesão é uma importante fonte de falha do tratamento (REGAN; LEWIS; NORTON, 2006), podendo levar, em pediatria, à recorrência da doença e suas complicações, aumento do tempo de escola perdido, maior número de consultas médicas, maior risco de transmissão e de resistência ao medicamento, no caso de infecções bacterianas ou virais, e necessidade de prescrições adicionais (COHEN *et al.*, 2009; HOLAS *et al.*, 2005; LIN *et al.*, 2011). Muitas vezes, a subdosagem em regimes orais para crianças é subestimada, embora seja relevante quando um alto nível de adesão é crítico para o sucesso do tratamento (PURSWANI *et al.*, 2009).

Uma vez que as crianças raramente são responsáveis pela administração dos seus medicamentos, o cuidador exerce um importante papel no tratamento de uma criança, pois é ele quem executa as ações previstas. Desse modo, a questão da adesão em pediatria não depende apenas de uma só pessoa, e sim de um cuidador responsável e de um paciente que pode não compreender a necessidade desse tratamento (RAPOFF, 2006). Em algumas situações, os cuidadores, que geralmente procuram aderir às recomendações terapêuticas e administrar os medicamentos aos pacientes, encontram algumas dificuldades que os impedem de cumprir com o planejado.

A adesão em crianças é influenciada por diversos fatores, como eventos adversos e toxicidade, esquema posológico, duração e frequência de tratamento, crenças sobre saúde, características individuais, emocionais e cognitivas, estabilidade familiar, motivação dos cuidadores, instruções verbais e escritas detalhadas, apoio social, custo dos medicamentos e qualidade do sistema de saúde, e a própria doença (LIN *et al.*, 2011; REGAN; LEWIS; NORTON, 2006). Contudo, um sabor aceitável é crítico, especialmente em pacientes pediátricos (BAGULEY *et al.*, 2012; DAVIES; TULEU, 2008).

O sabor de uma formulação pediátrica é considerado o principal determinante para a adesão em pediatria (ANAND *et al.*, 2008; DAGNONE; MATSUI; RIEDER, 2002; GEE; HAGEMANN, 2007; HOPPE *et al.*, 1999; ISA *et al.*, 2001; MATSUI *et al.*, 1997; SJOVALL *et al.*, 1984; TOSCANI *et al.*, 2000; WINZENBURG; DESSET-BRÈTHES, 2012). Adesão do paciente será pobre se o medicamento tiver um sabor ruim (COSTA *et al.*, 2014; UHARI; ESKELINEN; JOKISALO, 1986). Formulações inadequadas e de sabor ruim têm sido associadas a uma baixa adesão em crianças (BUNUPURADAH *et al.*, 2006) e estudos têm demonstrado que as estratégias que têm sido utilizadas para melhorar a adesão do paciente, tais como folhetos informativos sobre os medicamentos, calendários de automonitorização e

lembretes por telefone não têm tanta influência sobre o cumprimento dos tratamentos em crianças quanto o sabor da formulação (GEE; HAGEMANN, 2007; SADRIEH *et al.*, 2005). A questão da palatabilidade do medicamento é de uma importância muito maior em crianças do que no caso dos adultos (ANGELILLI *et al.*, 2000).

Para que as crianças cumpram com um esquema de tratamento, além do empenho dos pais, é especialmente importante que o sabor do medicamento seja aceitável, diminuindo assim a luta que os pais enfrentam no momento da administração (GEE; HAGEMANN, 2007; JAHNSEN; THORN, 1987; ZGRAGGEN *et al.*, 2012). A resistência a tomar formulações líquidas amargas ou de sabor ruim pode motivar os pais a tentar, como alternativa, medicamentos em outras formas farmacêuticas, como por exemplo, em comprimidos, os quais são muitas vezes triturados e misturados com alimentos (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012).

Aqueles que administram medicamentos de gosto desagradável a crianças muitas vezes recorrem à combinação com alimentos, como suco de frutas, iogurtes etc. Embora essa prática possa mascarar o gosto do comprimido, solução ou suspensão, pode, por outro lado, ter um efeito negativo sobre a eficácia e segurança por uma variedade de razões, por exemplo, alteração da biodisponibilidade, ou uma administração inadequada, devido a dosagens inexatas (ERNEST *et al.*, 2007).

Segundo McCrindle *et al.* (1997), uma das primeiras formulações disponíveis de resinas sequestradoras de ácidos biliares para tratamento de hipercolesterolemia era em forma de um pó para ser misturado com um volume de líquido da escolha do paciente. A palatabilidade dessa preparação não era boa, de modo que pacientes adultos e pediátricos tinham problemas para cumprir o esquema posológico, levando à falha na adesão ao tratamento. Posteriormente, foram desenvolvidos comprimidos desses medicamentos, para superar tais problemas. Contudo, os comprimidos eram relativamente grandes e pacientes pediátricos continuavam com dificuldade para tomar.

Antes da disponibilidade de soluções orais de corticosteroides, os médicos recorriam aos comprimidos triturados, que muitas vezes não eram tolerados pelas crianças, o que os deixava com apenas uma alternativa, a administração parenteral do medicamento para tratamento da asma aguda grave (LUCAS-BOUWMAN *et al.*, 2001). Gries *et al.* (2000), em uma avaliação dos tratamentos de crianças com exacerbações leves a moderadas da asma com dose única de acetato de dexametasona via intramuscular e com cinco dias com prednisona oral (suspensão ou comprimidos, conforme escolha do paciente), relataram que muitos pais

preferiram a via intramuscular devido à luta que enfrentavam para administrar o medicamento oral durante cinco dias, apesar de crianças muitas vezes terem aversão a injeções. Infelizmente, as preparações de prednisona têm um sabor muito ruim, e é comum crianças, especialmente as mais novas, lutarem com seus pais, recusando cada dose.

Lucas-Bouwman *et al.* (2001), em uma comparação do tratamento da asma aguda em crianças com prednisolona em duas formulações (solução oral ou comprimidos triturados), constatou que a solução oral é mais bem tolerada. Vômitos foram observados em 23% dos pacientes utilizando os comprimidos, e em nenhum dos pacientes utilizando a solução, provavelmente porque a solução apresenta excipientes como edulcorantes e flavorizantes que ajudam a mascarar o gosto do fármaco.

De um total de 514 prescrições de antirretrovirais para crianças no Canadá, avaliadas durante o período do estudo de Lin *et al.* (2011), 14% continham relatos de problemas com a palatabilidade do medicamento e 5,4% foram descontinuadas por esse motivo. Os dois fatores que mais melhoraram a adesão, segundo Wollner *et al.* (2011), são o número de doses diárias e a aceitação do sabor.

Reconhecer a importância da palatabilidade no momento da prescrição faz parte da atenção centrada no paciente e pode melhorar a adesão, além de influenciar a evolução clínica (BAGULEY *et al.*, 2012).

3.3 Análise Sensorial

O propósito final do desenvolvimento de um produto é a aceitação por parte do consumidor. De nada vale para o consumidor um produto que possua excelentes características químicas, físicas ou microbiológicas, se suas características sensoriais não preencherem as necessidades e os anseios de quem o for consumir. Assim, a qualidade do produto deve ser definida, também, quanto às percepções do consumidor, e para isso é necessário o entendimento dos fatores que as determinam (MINIM, 2006).

Contribuem igualmente para o gostar ou não gostar de um produto um conjunto de sensações, além de valores históricos e culturais que influenciam a avaliação das sensações (GARRUTI *et al.*, 2012). O resultado da interação entre o produto e o homem é chamado de “qualidade sensorial” (SCHIFFMAN, 1996.). A qualidade sensorial não é uma característica própria do produto, e sim função, tanto dos estímulos procedentes deste, como também das condições fisiológicas e sociológicas do indivíduo que o avalia, no contexto ambiental em que

se localizam esse indivíduo e o próprio produto. Os fatores que podem alterar a qualidade sensorial envolvem características do produto, como aparência, sabor, textura, temperatura, forma, método de preparo; e também características do indivíduo associadas à idade, sexo, educação, renda, grau de urbanização em que está inserido, ambiente, experiências e expectativas, preferências individuais e condições de saúde (MOSKOWITZ; BECKLEY; RESURRECCION, 2012).

A avaliação da qualidade sensorial de um produto deve ser realizada para que se possam obter resultados confiáveis em relação à sua aceitabilidade (MINIM, 2006). Quando o homem é utilizado como instrumento de medida é necessário um controle rígido das condições de aplicação dos testes e da metodologia a ser utilizada, evitando erros de natureza psicológica ou fisiológica (GARRUTI *et al.*, 2012). A necessidade de que a resposta humana seja mais precisa e reprodutível determinou o desenvolvimento de um campo da Ciência dos Alimentos, que posteriormente se expandiu para outros produtos de consumo, chamado Análise Sensorial (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999).

Análise Sensorial é definida como uma disciplina usada para provocar, medir, analisar e interpretar as reações produzidas pelas características de produtos de consumo como alimentos, cosméticos e medicamentos, e o modo como elas são percebidas pelos órgãos da visão, olfato, gosto, tato e audição (ABNT, 1993a). Princípios do planejamento experimental e da análise estatística são aplicados para analisar os resultados da utilização dos sentidos nas avaliações dos produtos (ESTEVEVES, 2013).

3.3.1 A Indústria farmacêutica e a Análise sensorial

O desenvolvimento de formulações pediátricas palatáveis é um desafio considerável que a indústria farmacêutica ainda deve enfrentar para que preparações adequadas estejam disponíveis para todas as faixas etárias e acessíveis a toda a população. Há muitas lacunas no conhecimento sobre essas formulações, como as características sensoriais e a avaliação dessas durante o desenvolvimento do medicamento (NUNN; WILLIAMS, 2005).

A importância de mascarar o sabor do fármaco no desenvolvimento de formulações pediátricas orais é indiscutível, segundo alguns autores (DAVIES; TULEU, 2008; THOMSON *et al.*, 2009). As indústrias farmacêuticas investem tempo, dinheiro e recursos, além de adotar várias técnicas de mascaramento de sabor para desenvolver produtos palatáveis (ANAND *et al.*, 2007). Para se alcançar esse objetivo, avaliar o sabor da formulação é essencial no processo de desenvolvimento de uma nova suspensão oral de uso

infantil (MATSUI *et al* 1997). É importante avaliar e classificar o sabor dos produtos de uma maneira cientificamente confiável (SJOVALL *et al.*, 1984).

O gosto do fármaco raramente é considerado no desenvolvimento de novos compostos ativos. Os critérios mais relevantes na seleção de moléculas potencialmente capazes de se tornarem novos fármacos são as propriedades físico-químicas (tais como a solubilidade, permeabilidade, estabilidade e cristalinidade) e, principalmente, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do composto, que se baseiam em ensaios pré-clínicos. Além disso, a ênfase principal está no desenvolvimento de formulações de comprimidos ou cápsulas, que podem ter o sabor facilmente mascarado por técnicas de revestimento ou encapsulação (CRAM *et al.*, 2009).

Muitos fármacos são extremamente amargos ou apresentam sabor desagradável. Como novas moléculas não podem ser eticamente experimentadas por seres humanos, devido à falta de dados toxicológicos adequados, o gosto é muitas vezes avaliado em etapas finais do desenvolvimento do medicamento ou mesmo durante o desenvolvimento de formas farmacêuticas pediátricas (ANAND *et al.*, 2007). Geralmente um flavorizante é escolhido como candidato para mascarar a má palatabilidade do fármaco e testes com consumidores são posteriormente conduzidos para a comercialização (ANAND *et al.*, 2008). Há uma carência de técnicas robustas e confiáveis para a triagem sensorial precoce de compostos com dados de toxicidade limitados e um limitado entendimento atual das relações entre estrutura e gosto de moléculas farmacologicamente ativas (CRAM *et al.*, 2009). Idealmente, os medicamentos orais devem ser testados em painéis sensoriais em estágios iniciais do desenvolvimento, para determinar um conjunto de variantes na palatabilidade que vão influenciar na composição da formulação (ANAND *et al.*, 2008).

Na Europa, a agência reguladora *European Medicines Agency* (EMA), estabelece diretrizes para os Planos de Investigação Pediátrica (PIPs) (plano de investigação e desenvolvimento clínico com o objetivo de registrar medicamentos na faixa etária pediátrica), as quais ressaltam a importância de se ultrapassar os desafios relacionados à palatabilidade dos medicamentos (COHEN *et al.*, 2009; UNIÃO EUROPEIA, 2006). Para a elaboração do PIP, o requerente do registro do medicamento deve fornecer uma visão geral dos estudos realizados ou medidas previstas, incluindo os estudos de palatabilidade e melhoria do gosto da formulação (BAGULEY *et al.*, 2012). Esses estudos têm particular relevância, tornando-se parte intrínseca e essencial do desenvolvimento e controle de qualidade do medicamento oral que é destinado para populações com necessidade especiais (pediatria, geriatria, pacientes que

sofrem de transtornos mentais e pessoas com distúrbios da deglutição) (ANAND *et al.*, 2008; DAVIES; TULEU, 2008; WINZENBURG; DESSET-BRÈTHES, 2012).

Informações sobre como os consumidores percebem as características sensoriais do produto podem surgir a partir de vários métodos, como a língua eletrônica, os modelos baseados em células ou animais, e ensaios com painel humano (ANAND *et al.*, 2007; WINZENBURG; DESSET-BRÈTHES, 2012). Com o avanço das indústrias farmacêuticas e de alimentos nas técnicas de modificação do sabor, a importância da avaliação sensorial está aumentando continuamente (ANAND *et al.*, 2008).

Certas técnicas de predição do gosto *in vitro* e em *in vivo*, como a tecnologia da língua eletrônica (ANAND *et al.*, 2007) e modelos animais, têm mostrado avanços, contudo, precisam ser eficientes e de baixo custo (CRAM *et al.*, 2009). Anand *et al.*, em 2007, descreveram o status da época em relação aos métodos *in vitro* e *in vivo* para medir as características sensoriais de produtos farmacêuticos. No artigo é discutido que a análise sensorial em humanos constitui a técnica mais utilizada para avaliar o sabor de medicamentos ou formulações em desenvolvimento, mas seu uso é limitado devido à subjetividade dos provadores, toxicidade potencial dos novos fármacos e questões éticas. Outros problemas são o recrutamento de provadores, principalmente crianças, que se torna uma tarefa particularmente difícil quando se trabalha com fármacos, principalmente aqueles com gosto desagradável. Segundo os autores, as abordagens *in vitro* emergentes resultariam em uma diminuição da dependência dos testes com painéis humanos (ANAND *et al.*, 2007). Contudo, em artigo publicado posteriormente, em 2008, os mesmos autores fornecem uma visão geral sobre realização de ensaios de avaliação sensorial em voluntários humanos, onde comentam que, apesar das novas abordagens *in vitro*, ensaios de avaliação sensorial são e vão continuar sendo a abordagem padrão, preferível e mais confiável para a avaliação do sabor, uma vez que as novas abordagens ainda são dependentes dos ensaios com humanos para fins de validação. As abordagens *in vitro* surgiram como métodos auxiliares, mas não podem substituir ensaios com painel de provadores (ANAND *et al.*, 2008).

Testes com consumidores são realizados rotineiramente com crianças hoje em dia, mas os resultados desses estudos geralmente permanecem como propriedade das empresas que os encomendam (GUINARD, 2001). As companhias farmacêuticas procuram anunciar que o sabor de seus medicamentos é mais bem aceito pelos pacientes do que o dos seus concorrentes, mesmo quando as evidências de tais afirmações são baseadas em estudos com um pequeno número de provadores adultos, não incluindo crianças nos estudos, o que ocorre

frequentemente (DAGNONE; MATSUI; RIEDER, 2002; UHARI; ESKELINEN; JOKISALO, 1986).

Os laboratórios farmacêuticos e os médicos precisam entender as propriedades sensoriais dos medicamentos que fabricam e prescrevem (GERSON; GREEN; FISHKEN, 1999). Paralelamente também precisam entender e valorizar a preferência dos consumidores em relação às formulações (LAVA *et al.*, 2011). O mascaramento do sabor indesejado proporciona ganhos comerciais para os laboratórios, devido ao maior sucesso comercial e maior demanda de produtos, à proteção de patentes para novas formulações de sabor mascarado e também, em alguns casos, a direitos de exclusividade de comercialização estendidos (SQUIRES *et al.*, 2013).

3.3.2 A necessidade de realização de Análise Sensorial de medicamentos com crianças

Os métodos de análise sensorial utilizados em avaliações de formulações pediátricas foram inicialmente desenvolvidos para avaliação de alimentos em voluntários adultos saudáveis. Esses resultados nem sempre são válidos para outras populações, particularmente crianças (SJOVALL *et al.*, 1984).

Adultos e crianças apresentam diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica de medicamentos, mas existe outra diferença importante que muitas vezes é esquecida: as crianças podem perceber o gosto do medicamento, que frequentemente é amargo, de forma diferente dos adultos. Há relatos de que a sensibilidade ao gosto muda ligeiramente entre a infância e a idade adulta (MENNELLA; PEPINO; BEAUCHAMP, 2003). Sabe-se que o número de papilas gustativas diminui com a idade, embora adultos tenham maior capacidade discriminatória entre gostos e intensidades (DE GRAAF; ZANDSTRA, 1999; CRAM *et al.*, 2009). No entanto, as diferenças mais convincentes e marcantes na percepção do gosto entre adultos e crianças não se relacionam com sensibilidade, mas com as preferências. Ou seja, as crianças preferem significativamente maiores concentrações de adoçantes e sal, quando comparados com os adultos (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012; MENNELLA; BEAUCHAMP, 2008). Além disso, algumas crianças são mais sensíveis ao gosto amargo do que os adultos, fazendo com que o gosto ruim de alguns medicamentos seja mais problemático em crianças (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012).

A maioria das formulações pediátricas tem sido avaliada utilizando-se provadores adultos, porém uma vez que um adulto e uma criança podem apreciar os gostos de forma

muito diferente, a aceitabilidade do medicamento pediátrico deve ser avaliada em crianças (UHARI; ESKELINEN; JOKISALO, 1986; PAWAR; KUMAR, 2002). Os testes sensoriais em crianças são considerados como o método mais confiável para a previsão de como o sabor será aceito, uma vez que as crianças são a população alvo da maioria das formulações de sabor mascarado. Os métodos *in vitro* ainda não conseguem discriminar as diferenças nas preferências entre adultos e crianças (ANAND *et al.*, 2008; MATSUI *et al.*, 1997; WINZENBURG; DESSET-BRÈTHES, 2012).

Pode ser enganoso extrapolar os resultados dos testes realizados em adultos para crianças (ANGELILLI *et al.*, 2000; DAGNONE; MATSUI; RIEDER, 2002; DAVIES; TULEU, 2008). Mitchell e Counselman (2003), em uma comparação do sabor de três medicamentos corticosteroides em preparações orais líquidas utilizaram apenas voluntários adultos. Os autores estavam cientes de que resultados de estudos com adultos podem não ser válidos quando extrapolados para crianças, mas consideraram que o medicamento que têm gosto ruim para o adulto possivelmente também será considerado ruim pela população pediátrica.

Matsui *et al.* (1997) avaliaram a palatabilidade de quatro suspensões de antibióticos em crianças e adultos e os resultados foram comparados. Embora tenha havido semelhanças nas respostas sobre o sabor de três dos antibióticos e na seleção do antibiótico de melhor sabor, a classificação do sabor de uma das suspensões (eritromicina + sulfisoxazol) foi diferente, bem como a proporção de crianças e adultos que escolheram cada um dos antibióticos como sendo o de pior sabor. Lin *et al.* (2011) estudaram a palatabilidade de antirretrovirais para crianças em tratamento contra o HIV e concluíram que o nelfinavir foi menos palatável do que o indinavir e o saquinavir. Um estudo realizado anteriormente com adultos encontrou respostas diferentes, onde o sabor do nelfinavir foi classificado como neutro (SCHIFFMAN *et al.*, 2009).

Além das divergências entre adultos e crianças, na população pediátrica as preferências também podem diferir entre os subgrupos etários, bem como entre as diferentes regiões geográficas e culturas (CRAM *et al.*, 2009; SJOVALL *et al.*, 1984). O que é aceito como palatável provavelmente é afetado pelos costumes e sabores de alimentos típicos em cada país (BUNUPURADAH *et al.*, 2006). A diversidade étnica e cultural deve ser levada em consideração quando se determina o sabor favorável para um país ou comunidade específica (PAWAR; KUMAR, 2002).

A percepção do gosto dos medicamentos provavelmente difere entre crianças saudáveis e doentes. Além disso, pode haver algumas preocupações éticas com relação à realização de estudos com medicamentos em crianças saudáveis, a menos que os fármacos em estudo sejam conhecidos por terem um bom perfil de segurança e que as crianças não engulam os medicamentos ao provarem (CRAM *et al.*, 2009).

Seria extremamente útil que estudos de palatabilidade com adultos pudessem ser validados de maneira que permitissem transferir os resultados para a população pediátrica, o que simultaneamente os tornaria aceitáveis pelas autoridades reguladoras e comitês de ética. Uma maneira de conseguir isso pode ser identificar adultos com um paladar particular, mais parecido com o das crianças. Métodos com identificação de provadores com capacidades sensoriais especiais são uma abordagem comumente usada na indústria alimentar e cosmética (CRAM *et al.*, 2009). Contudo, enquanto tais alternativas não são estudadas, a realização de testes sensoriais em crianças que já são submetidas a tratamento com os medicamentos estudados parece ser uma solução adequada, uma vez que a população alvo e a população estudada coincidem e os problemas com relação a questões éticas podem ser superados.

3.3.3 Métodos de Análise Sensorial

Os métodos de avaliação utilizados para medir as respostas humanas aos estímulos sensoriais possuem três principais objetivos: identificar a presença de diferenças perceptíveis entre amostras, identificar e quantificar as características sensoriais importantes para a qualidade do produto, e identificar problemas particulares que não podem ser detectados por outros procedimentos analíticos. Podem ser classificados em duas categorias: Métodos Analíticos (divididos em Métodos Discriminativos e Métodos Descritivos) e Métodos Afetivos (ABNT, 1993b).

Os Métodos Discriminativos são utilizados quando se deseja determinar se há diferenças sensoriais estatisticamente significativas entre produtos que apresentam diferentes características, seja no preparo ou na composição. Também são utilizados quando se deseja determinar os limiares de percepção de um estímulo. Já os Métodos Descritivos têm o objetivo de descrever os atributos sensoriais dos produtos de forma qualitativa (através de termos verbais que descrevem as propriedades sensoriais do produto avaliado), ou quantitativos (medir a intensidade percebida desses atributos, por meio de escalas, por exemplo) (LAWLESS; HEYMANN, 1999).

Os métodos descritivos quantitativos, geralmente, fazem uso de uma escala linear não estruturada, também chamada de Escala Visual Analógica, na qual o julgador deve marcar a intensidade do atributo avaliado. Consiste numa linha horizontal contínua, medindo normalmente de 9 a 15 cm, ancorada nos extremos por termos que correspondem a “nada” ou “muito fraco” à esquerda, e à direita por termos que correspondem a um estímulo “muito forte”. Os dados são obtidos medindo-se a distância, em centímetros ou milímetros, que o julgador marcou ao longo da linha, a partir do extremo esquerdo da escala (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Através desse método, a intensidade do atributo avaliado pode ser acuradamente marcada em qualquer ponto da escala e a ausência de valores numéricos destacados evita erro psicológico do julgador, uma vez que o julgador não é induzido a usar números de sua preferência. Contudo, é mais difícil para o julgador ser consistente em suas repetições, uma vez que a posição em uma linha não é tão fácil de lembrar quanto um número (DUTCOSKY, 2013).

Os Métodos Afetivos procuram responder basicamente quanto os produtos são apreciados e qual o produto preferido dentre mais de uma opção (LAWLESS; HEYMANN, 1999). São também chamados de Testes de Consumidor, quando realizados com um número maior de julgadores (acima de 50), selecionados de forma a representarem a população-alvo. O objetivo principal dos testes afetivos é avaliar a resposta pessoal de consumidores atuais ou potenciais em relação a um protótipo, um produto ou características específicas de um produto (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Em testes afetivos, a seleção da equipe de participantes não está relacionada com habilidades sensoriais, como discriminar amostras ou descrever atributos, mas sim com a busca de pessoas que se incluem na população-alvo para o qual o produto é destinado (MINIM, 2006).

Do ponto de vista da indústria, as razões para a realização de testes de consumidor geralmente se enquadram entre uma das seguintes categorias: manutenção da qualidade do produto, melhoria do produto, desenvolvimento de novos produtos ou processos e avaliação do potencial de mercado (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Testes afetivos são uma importante ferramenta, pois podem prever qual conformação do produto será preferida ou mais aceita por determinado público-alvo, em função de suas características sensoriais (MINIM, 2006).

Os métodos afetivos se dividem em duas categorias: os Testes de Preferência e os Testes de Aceitação.

3.3.3.1 Testes de Preferência

Os testes de preferência são usados quando se deseja identificar o preferido ou menos preferido dentre dois ou vários produtos, seja para a melhoria no desenvolvimento, ou para comparar produtos concorrentes semelhantes. O teste de preferência obriga a escolha de um item em detrimento de outro. São feitas as perguntas: “Que amostra você prefere?” ou “Que amostra você gosta mais (ou menos)?” (LAWLESS; HEYMANN, 1999; MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999).

Dentre os testes de preferência, está o Método de Ordenação, usado para determinar a preferência entre três ou mais amostras. O provador (julgador) recebe as amostras codificadas de maneira randomizada ou balanceada e deve ordená-las de acordo com sua preferência (MINIM, 2006). O balanceamento da ordem de apresentação das amostras garante que as amostras sejam apresentadas em primeiro, segundo, terceiro lugares, e assim por diante, o mesmo número de vezes a todos os julgadores. Dessa forma é possível oferecer amostras que são estímulos mais intensos, ou deixam um gosto residual, no mesmo teste, minimizando a diminuição da acuidade da percepção do julgador e a influência da ordem de apresentação no julgamento, sem invalidar o procedimento (MACFIE, *et al.*, 1989).

No caso de o número de amostras ser três, pode-se pedir que o julgador responda qual amostra gosta mais e qual amostra gosta menos, obtendo-se assim informações suficientes sobre a ordenação da preferência das três amostras. Essa forma de indagação mais fácil de compreender pode ser mais adequada quando os testes são realizados com crianças pequenas, que não compreendem bem o processo de ordenação.

Após a realização do teste, uma tabela é confeccionada com as respostas dos julgadores para cada amostra. Em seguida, obtêm-se as somas dos valores correspondentes à ordenação que as amostras receberam de cada julgador. As diferenças significativas entre as amostras, dado o nível de probabilidade escolhido, são estabelecidas utilizando uma das técnicas da estatística não paramétrica para dados ordenados - por exemplo, o método de Friedman (MINIM, 2006). Para facilitar o uso dessa estatística, alguns autores como Newel e MacFarlane (1987), por exemplo, compilaram tabelas que indicam a diferença crítica entre os totais de ordenação, de acordo com o número de amostras testadas e o número de julgamentos obtidos. Se duas amostras diferirem por um número maior ou igual ao número tabelado, pode-se dizer que há diferença significativa entre elas (DUTCOSKY, 2013).

Os testes que medem a preferência dos consumidores não indicam se eles gostaram ou não dos produtos avaliados, apenas qual dentre as opções prevaleceu sobre as

demais; portanto, o pesquisador deve ter conhecimento prévio sobre a avaliação afetiva desses produtos (MINIM, 2006).

3.3.3.2 Testes de Aceitação

Quando um pesquisador precisa realizar uma avaliação afetiva do produto para determinar o quanto ele é apreciado pelos consumidores, um teste de aceitação é a escolha correta (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Os testes de aceitação são usados quando o objetivo é avaliar se os consumidores gostam ou desgostam do produto. São feitas as perguntas: “Quanto você gosta do produto?” ou “Quanto o produto é aceitável”? (LAWLESS; HEYMANN, 1999).

O julgador recebe as amostras codificadas e é solicitado a avaliar os seus sentimentos com relação a cada amostra, utilizando uma escala. Pode-se avaliar a aceitação global, ou seja, o produto como um todo, ou avaliar a aceitação de atributos específicos do produto, como cor, textura, gosto doce, etc. Na maioria dos casos, é desejável apresentar as amostras de forma monádica (uma de cada vez) e sequencial (uma após a outra). Recomenda-se que todos os julgadores provem todas as amostras, e que a ordem de apresentação das amostras seja balanceada (MINIM, 2006). Existem diferentes escalas utilizadas em testes de aceitação, como a escala de atitude ou de intenção de consumo (ABNT, 1998b), escalas hedônicas verbais ou faciais e a escala visual analógica (MOSKOWITZ; BECKLEY; RESURRECCION, 2012).

3.3.3.2.1 Escala hedônica

Esta escala foi desenvolvida e está descrita em detalhes por Jones *et al.* (1955) e por Peryam e Pilgrim (1957). Desde o seu desenvolvimento, tem sido utilizada extensivamente com uma variedade de produtos, com considerável sucesso, pois é facilmente compreendida pelos consumidores. Nela, o consumidor expressa sua aceitação do produto, seguindo categorias previamente estabelecidas que variam gradativamente, com base nos atributos "gosta" e "desgosta".

Há diferentes tipos de escala hedônica, como por exemplo, as verbais e as faciais. Nas escalas verbais, a escolha apropriada das palavras ou frases é de extrema importância, pois deverá dar uma ideia de ordem sucessiva dos intervalos na escala e também facilitar a decisão do consumidor em suas respostas, evitando expressões ambíguas que possam causar confusão e dificultar a decisão do consumidor. As escalas faciais são usadas para crianças e

peças que não conseguem ler ou compreender os significados das palavras. Podem ser descritas como uma série de desenhos de expressões faciais ordenadas em uma sequência que mostra desde um sorriso, indicando a aprovação do produto, até uma face triste, que indica a reprovação do produto (MINIM, 2006). Também podem ser utilizadas escalas mistas, que utilizam tanto figuras quanto palavras. As escalas mistas podem ser úteis em estudos com crianças de faixa etária ampla, auxiliando tanto aquelas que ainda não leem, quanto aquelas de maior idade, alfabetizadas.

As escalas mais empregadas nos testes de aceitação são escalas balanceadas, que apresentam igual número de categorias positivas e negativas e termos igualmente espaçados, sendo consideradas mais discriminativas e questionadoras que as escalas não balanceadas, as quais apresentam mais termos do lado positivo do que do negativo e os termos não são igualmente espaçados (MINIM, 2006).

O número de pontos ou graus de satisfação da escala (categorias) pode variar de 3 a 9, sendo preferencialmente um número ímpar, uma vez que é aconselhado que a escala tenha um ponto central que corresponda à indiferença ou neutralidade, ou seja, um ponto neutro, tornando a escala bipolar (LAWLESS; HEYMANN, 1999; MOSKOWITZ; BECKLEY; RESURRECCION, 2012). Quanto maior o número de pontos, mais discriminativa é a escala, contudo, à medida que o número de pontos aumenta, mais difícil se torna sua compreensão e seu uso pelos provadores. Escalas com reduzido número de pontos não são aconselhadas, uma vez que não permitem um bom leque de respostas possíveis. Além disso, sabe-se que os provadores tendem a não utilizar os pontos extremos das escalas, pois os reservam para possíveis amostras com resultados “realmente extremos”; dessa forma, de uma escala de cinco pontos, por exemplo, acabam sendo usados apenas três pontos (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999).

Para efeito de análise dos resultados, as categorias da escala verbal ou facial são transformadas em valores numéricos, chamados de “valores hedônicos” (GARRUTI, 2012). Os resultados da escala hedônica podem ser avaliados pela análise da distribuição de frequências dos valores hedônicos obtidos para cada amostra, tornando possível a visualização dos níveis de aceitação e rejeição e permitindo a comparação dos desempenhos de duas ou mais amostras. Outra forma de analisar os resultados da escala hedônica é por meio da análise de variância (ANOVA) e testes de média, que consideram conjuntamente as avaliações de todos os consumidores e assumem que todos apresentam o mesmo comportamento, desconsiderando suas individualidades (MINIM, 2006).

3.4 Estudos de palatabilidade com medicamentos e formulações extemporâneas

Encontram-se na literatura relatos de estudos de análise sensorial realizados com medicamentos ou formulações extemporâneas, seja como objetivo principal do estudo, ou como parte de pesquisas maiores, juntamente com avaliações da segurança, adesão e tolerância de medicamentos, ou ainda no desenvolvimento de novas formulações. Utilizam como provadores tanto voluntários sadios, adultos ou crianças, quanto pacientes voluntários, adultos ou pediátricos. Diferentes fármacos e formulações já foram alvo de testes sensoriais, sendo em sua maioria, medicamentos orais líquidos ou formulações destinadas à via nasal.

Muitos laboratórios financiam pesquisas com a finalidade de mostrar que uma formulação é mais palatável que outras. A indústria tem o intuito de incentivar a prescrição dos medicamentos por ela produzidos, alegando que terão maior probabilidade de as crianças aderirem ao tratamento por serem mais palatáveis.

3.4.1 Quanto aos métodos utilizados

A maioria dos estudos em que se aplica a análise sensorial com medicamentos utiliza testes de aceitação. Em trabalho publicado em 2008, Isik, Baygin e Bodur avaliaram a aceitação das formulações no momento da administração, observando se os pacientes pediátricos estavam cooperativos ou agitados. Contudo, a maioria dos estudos utiliza escalas para a avaliação direta da aceitação. No estudo de Block *et al.* (2005), uma escala de seis pontos foi utilizada para a classificação da satisfação com o gosto de diferentes antimicrobianos. Já Jahnsen e Thorn (1987) utilizaram, com crianças, uma escala de três pontos ("muito bom", "bom" e "ruim") para avaliar o gosto de um antimicrobiano em diferentes sabores. Nesse estudo também foi avaliada a facilidade de administração, ou seja, os pais deveriam responder se acharam a administração das formulações "muito fácil", "fácil" ou "difícil".

A escala mais utilizada tem sido a escala hedônica facial de cinco pontos, embora as escalas variem com relação aos termos usados, bem como as perguntas que antecedem a escolha dos participantes. Em estudos com crianças, pacientes ou voluntários, a Escala Hedônica Facial (EHF) mista de cinco pontos (desenhos de rostos com diferentes expressões associados a expressões verbais) tem sido utilizada por alguns autores. Nesses casos a arguição ao participante se dá com perguntas como: "Como você se sente em relação à medicação?", cujas opções de resposta na escala variam de "muito triste" a "feliz" (EL-

CHAAR *et al.*, 1996), ou “O quanto você gostou do sabor deste medicamento?” e “O quanto você gostou do cheiro desta medicação?”, com a escala variando de “muito bom” a “muito ruim” (POWERS; GOOCH III; ODDO, 2000), sendo esta última também usada por Holas *et al.* (2005) e Schwartz (2000). Uma escala específica de gênero, ou seja, com desenhos representando meninas para os participantes do sexo feminino e meninos para os do sexo masculino, foi usada por Holas *et al.* (2005) e Powers, Gooch III e Oddo (2000). Sjøvall *et al.* (1984) utilizaram a EHF de cinco pontos com crianças, mas sem expressões verbais. No entanto, observa-se que estudos mais recentes passaram a utilizar escalas mistas (COHEN *et al.*, 2009). Wollner *et al.* (2001) requisitou aos pais que dessem uma pontuação ao gosto utilizando uma escala facial de cinco pontos, porém a pontuação nesse caso era dada a cada administração e a escala utilizou expressões que variavam de “animado” a “recusou”.

Lava *et al.* (2011), com o objetivo de comparar a aceitação de vitamina D3 dissolvida em álcool ou em triglicérides de cadeia média, solicitou, após administração de cada formulação a bebês, que as mães classificassem a reação facial de seus filhos, apontando a correspondente face em uma escala hedônica facial de quatro pontos. Semelhante a esse estudo, Martínez *et al.* (2006) avaliaram a aceitação de recém-nascidos à vitamina D3 dissolvida em álcool ou em óleo de amendoim utilizando a mesma escala, não balanceada, cujos pontos eram 4 = “bom”; 3 = ‘não tenho certeza’, 2 = ‘ruim’, 1 = ‘muito ruim’.

Outro método adotado para estudos de aceitação utiliza a chamada Escala Visual Analógica (EVA), que consiste em uma linha contínua, geralmente de 10 centímetros, na qual é marcado em qualquer posição o quanto o provador gostou da formulação. No estudo de Lucas-Bouwman *et al.* (2001) os pais mantiveram um diário onde pontuavam o sabor da formulação de prednisolona administrada à criança em uma EVA com a extremidade esquerda equivalente a um gosto bom e extremidade direita representando um gosto ruim. Outros autores, que realizaram estudos em que as próprias crianças respondiam, utilizaram a EVA acoplada a uma escala facial hedônica, geralmente de cinco pontos, para auxiliar na compreensão do procedimento do teste de aceitação (ABDULLA *et al.*, 2010; ANGELILLI *et al.*, 2000; DAGNONE; MATSUI; RIEDER, 2002; HAMES *et al.*, 2008; MATSUI, 2007; TOLIA *et al.*, 2004; TOSCANI *et al.*, 2000). Contudo esse método se torna controverso, uma vez que a EHF acoplada à EVA induz os participantes a marcarem pontos exatamente abaixo da figura, ao invés de usar qualquer ponto na escala (GARRUTI *et al.*, 2012). Esse fato foi confirmado em dois estudos que utilizaram uma EVA de 10 cm, acoplada a uma EHF mista (com expressões verbais) (MILANI *et al.*, 2010; MEIER *et al.*, 2006). Nesses estudos, a EVA

se tornou desnecessária, uma vez que os resultados obtidos foram apenas os pontos da EFH mista. Outro problema encontrado nos estudos desses dois autores foi o uso do termo “preferência” quando de fato a metodologia utilizada avaliou a aceitação das formulações.

Análise de preferência também é muito utilizada em estudos com medicamentos, podendo ser o único método de análise sensorial, ou estar em conjunto com testes de aceitação ou outros testes. Alguns autores realizaram testes de preferência com medicamentos em crianças voluntárias saudáveis (ABDULLA *et al.*, 2010; ANGELILLI *et al.*, 2000; MATSUI, 2007; TOLIA *et al.*, 2004; TOSCANI *et al.*, 2000), outros em pacientes pediátricos, ou seja, crianças que necessitavam de tratamento com os medicamentos estudados (BUNUPURADAH *et al.*, 2006; CLOYD *et al.*, 1992; MCCRINDLE *et al.*, 1997; SCHWARTZ, 2000). Um estudo publicado por Isa *et al.* (2001), avaliou a preferência por diferentes formulações de corticosteroides em pais de pacientes pediátricos, uma vez que estes são quem escolhem qual formulação será administrada na criança.

Davies e Tuleu (2008), em uma revisão da literatura sobre testes de palatabilidade de medicamentos em crianças, identificaram 30 publicações de 1984 a 2008, das quais cerca da metade utilizavam uma escala hedônica facial de 2 a 10 pontos. Focados na compreensão das ferramentas e metodologias utilizadas para avaliar a palatabilidade de formas farmacêuticas orais para uso em crianças, bem como a potencial relação entre a avaliação da palatabilidade e a adesão aos tratamentos, Squires *et al.* (2013) realizaram uma revisão sistemática abrangente da literatura, buscando por ensaios clínicos que avaliaram a palatabilidade de medicamentos direcionados para pacientes pediátricos. Foram incluídos na análise final 27 artigos, de janeiro de 2008 a março de 2013, dos quais 19 eram voltados especificamente para a avaliação palatabilidade. A EVA e a escala hedônica facial foram as ferramentas mais utilizadas.

3.4.2 Estudos de palatabilidade com medicamentos

As formulações para as quais é dada maior atenção ao sabor são as formulações pediátricas, visto que as crianças são mais exigentes com relação à palatabilidade dos medicamentos. Os fármacos utilizados nessa população são os que mais frequentemente estão envolvidos nesse tipo de estudo. Infecções, asma e crises alérgicas são doenças bastante prevalentes em crianças. Diversas opções de antibióticos e corticosteroides em diferentes formulações estão disponíveis no mercado para uso pediátrico. Devido a uma maior gama de

opções de fármacos e formulações dessas classes de medicamentos, estudos têm sido realizados para comparar a palatabilidade de formulações equivalentes e auxiliar os prescritores na escolha do medicamento.

3.4.2.1 Corticosteroides

Avaliações dos atributos sensoriais de medicamentos corticosteroides têm sido publicadas com diferentes populações de participantes. Gerson *et al* (1999) avaliaram três corticosteroides nasais em adultos. Diversos atributos sensoriais relacionados ao tipo de formulações em questão, spray nasal, foram avaliados, como odor, gosto, umidade, irritação e conforto. O estudo de Meltzer *et al.* (2008), realizado por pesquisadores da indústria GlaxoSmithKline®, analisou a preferência de pacientes adultos entre dois sprays nasais de fluticasona produzidos por essa indústria: fluticasona propionato e, o mais recente, fluticasona furoato. Foram avaliados atributos sensoriais como odor, gosto, gosto residual, irritação, entre outros, além da preferência geral entre os dois medicamentos. O medicamento mais novo foi preferido.

Isa *et al.* (2000) avaliaram a preferência de pais de crianças menores de dez anos, com doenças relacionadas à asma, em relação a formulações de corticosteroides. Após provar duas formulações de xarope de prednisolona com concentrações diferentes, os pais relataram preferir administrar a seus filhos a formulação mais palatável, apesar de ter menor concentração, e conseqüentemente, precisar de maior volume, ou seja, o gosto foi mais importante que o volume na escolha do medicamento pelos pais.

Mitchell e Counselman (2003) testaram a palatabilidade de três formulações de corticosteroides comercializadas (prednisona, prednisolona e dexametasona). Participaram do estudo estudantes de medicina e residentes saudáveis. Aspectos como gosto, textura, odor e gosto residual foram avaliados. Regan *et al.* (2006), através da comparação, feita por adultos saudáveis, da palatabilidade de oito suspensões de corticosteroides líquidos comumente prescritas em pediatria, pretendiam não só auxiliar as decisões de prescrição dos médicos, mas também melhorar a adesão dos pacientes.

Fabricante do Orapred® (solução de prednisolona), a *Ascent Pediatrics* realizou um estudo comparando o gosto da sua formulação com outra equivalente, de um fabricante diferente, em crianças de quatro a onze anos. A pesquisa resultou em 70% de preferência para o produto desse fabricante (ASCENT PEDIATRICS INC *apud* HENDELES, 2003). Já a pesquisa realizada por Kim *et al.* (2006), que não alega financiamento da indústria, comparou

a palatabilidade e a incidência de vômitos associada à administração de Orapred® com a do Prelone®, outra formulação equivalente produzida por outro laboratório farmacêutico, na qual o Orapred® mais uma vez prevaleceu (KIM *et al.*, 2006). A *Ascent Pediatrics* afirma que, por causa de sua tecnologia patenteada de mascaramento do sabor desagradável do fármaco, a palatabilidade da sua formulação é superior e a adesão pode ser melhorada (ASCENT PEDIATRICS INC *apud* KIM *et al.*, 2006).

3.4.2.2 Antibióticos

As doenças infecciosas, principalmente as infecções respiratórias, estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em crianças no Brasil e no mundo (OLIVEIRA *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2012). Uma ampla gama de agentes antimicrobianos em formulações líquidas orais é disponível comercialmente, constituída de diferentes agentes farmacológicos e com diferentes sabores e atributos sensoriais. Em vista disso, muitos estudos analisando as vantagens e desvantagens de produtos equivalentes em relação a esses atributos vêm sendo publicados há anos (BAGULEY *et al.*, 2012).

Em 1984, quando pouquíssimos estudos nessa área haviam sido publicados, Sjovall *et al.* lançaram uma investigação na qual um dos objetivos foi avaliar a preferência em relação ao gosto de três formulações de bacampicilina em pacientes pediátricos. Entre as três formulações, uma recebeu menores escores de aceitação pelos pacientes, porém sem significância estatística. Uhari, Eskelinen e Jokisalo (1986) pesquisaram a aceitação de pacientes pediátricos a pares de formulações farmacologicamente idênticas, diferindo apenas quanto ao sabor e o fabricante. Foram avaliados dois antibióticos, fenoximetilpenicilina e eritromicina. Uma das formulações de eritromicina foi significativamente mais aceita que a outra, porém entre as formulações de penicilinas não houve diferença significativa nos resultados.

Estudos que comparam medicamentos genéricos com os medicamentos de referência também têm sido publicados. Uma vez que os testes exigidos para que um genérico seja registrado e lançado no mercado não incluem aspectos sensoriais, a palatabilidade de um medicamento genérico pode ser bastante diferente do medicamento original, afetando drasticamente a adesão ao tratamento (BAGULEY *et al.*, 2012; COHEN *et al.*, 2009; ISHIZAKA *et al.*, 2008). Em contrapartida, se o medicamento genérico for mais palatável, a sua escolha se torna ainda mais vantajosa. Se a adesão é significativamente maior com o antibiótico de marca do que com formulações genéricas, a prescrição de produtos de marca

mais caros pode ser justificada. No entanto, se a adesão é semelhante, o produto menos dispendioso deve ser utilizado (SAMULAK; EL-CHAAR; RUBIN, 1996).

No ano de 1996, Samulak, El-Chaar e Rubin compararam o sabor de suspensões de antibióticos orais de marca com os seus genéricos em voluntários adultos. El-Chaar *et al.* (1996) fizeram o mesmo com crianças de 3 a 14 anos em tratamento com os antibióticos. Ishizaka *et al.* (2008) no Japão, compararam o sabor, a granulabilidade e a uniformidade da dose de onze formulações genéricas de claritromicina com a de referência. Na França, em 2009, Cohen *et al.* observaram crianças em uso de formulações líquidas de antibióticos, genéricos e de marca, em casa, avaliando através dos pais, entre outros aspectos do tratamento, a aceitação e a palatabilidade. Foram encontradas diferenças na palatabilidade entre formulações genéricas e de referência de amoxicilina + clavulanato, mas não em formulações de amoxicilina somente. Os autores acreditam que essa diferença se dá devido ao gosto ruim intrínseco ao clavulanato, que torna o gosto do medicamento difícil de ser melhorado.

Muitas pesquisas envolvendo antibióticos, financiadas por laboratórios farmacêuticos, também são realizadas a fim de incentivar a prescrição de determinada apresentação lançada. No ano de 1987, um dos autores do estudo de Jahnsen *et al.* representava o laboratório *Leo Pharmaceutical Products*, produtor do Pondocilli® (pivampicilina). Esse produto foi estudado em crianças de 1 a 7 anos, às quais foi prescrito em dois sabores, comparando-se o sabor já existente com um novo sabor lançado. Em 1989, Bagger *et al.* publicaram uma pesquisa com crianças dinamarquesas e suecas de 3 a 10 anos com diagnóstico de otite média aguda e prescrição de fenoximetilpenicilina. Esse medicamento esteve no estudo em duas formulações que diferiam apenas quanto ao sabor. As crianças descreveram espontaneamente o sabor dos medicamentos. Alguns autores da pesquisa representavam o grupo *Astra AB*®, atual *AstraZeneca*®. Apesar de não terem sido relatadas as marcas dos medicamentos utilizados, a indústria Astra produzia uma formulação do medicamento em questão. Matsui *et al.* (1997) realizaram um estudo financiado pela Pfizer. A palatabilidade de quatro antibióticos foi avaliada por voluntários saudáveis (adultos e crianças de quatro a nove anos). Segundo os resultados desse estudo, o medicamento produzido pela Pfizer teve avaliação mais positiva do que pelo menos outros dois medicamentos, sendo eleito como o mais palatável pelo maior número de voluntários.

No ano de 2000, Schwartz publicou um estudo realizado com crianças com infecções do trato respiratório superior, atendidas em uma clínica pediátrica. As crianças

fizeram uma comparação da palatabilidade de uma suspensão de cefuroxime axetil com a palatabilidade de uma das seguintes suspensões: cefpodoxima, claritromicina, amoxicilina, além da suspensão de cefuroxime axetil com a administração de xarope de chocolate logo em seguida. O estudo concluiu que a cefuroxime axetil só foi menos palatável que a amoxicilina, e que o xarope de chocolate mascarou o sabor residual do medicamento. Apesar de o artigo não comentar a marca dos produtos utilizados, comenta que a pesquisa foi financiada pela indústria Glaxo, empresa que desenvolveu e lançou o cefuroxime axetil no mercado em 1987.

Angelilli *et al.* (2000) publicaram um estudo realizado em um centro de atendimento à saúde nos Estados Unidos, que avaliou a palatabilidade de quatro formulações de antimicrobianos efetivos contra bactérias produtoras de β -lactamase: azitromicina, cefixime, cefprozil e amoxicilina + clavulanato. O estudo contou com a participação de crianças voluntárias saudáveis de cinco a oito anos, e concluiu que a preparação de cefixime, produzida pelo laboratório *Wyeth-Ayerst*, foi a considerada de melhor palatabilidade pela maioria das crianças. Essa pesquisa foi apoiada financeiramente por uma bolsa concedida pelo laboratório *Wyeth-Ayerst*. Esse estudo, na realidade, tratou-se do piloto do estudo de Toscani *et al.* (2000), no qual os mesmos medicamentos foram avaliados e o cefixime (*Suprax*®, do laboratório *Wyeth Lederle Vaccines*, uma divisão da *Pfizer*®, que financiou a pesquisa) também foi o mais frequentemente classificado como o mais palatável.

Ainda em 2000, Powers, Gooch III e Oddo, em uma série de seis estudos randomizados, em quatro locais dos Estados Unidos, compararam a palatabilidade da suspensão oral de cefdinir com suspensões orais de amoxicilina + clavulanato de potássio, cefprozil e azitromicina em crianças saudáveis de quatro a oito anos. Cada medicamento foi avaliado em estudos isolados e em um estudo multicêntrico. Segundo a pesquisa, as crianças preferiram o sabor e o cheiro do cefdinir em comparação com os outros medicamentos. De todos os participantes, 85% avaliaram o sabor do cefdinir como bom ou muito bom. O estudo foi financiado pelo laboratório farmacêutico *Abbott*®, fabricante do *Omnicef*® (suspensão oral de cefdinir). Esse estudo foi estendido e no ano de 2005, Holas *et al.* publicaram uma análise conjunta de sete estudos randomizados semelhantes ao estudo de Powers, Gooch III e Oddo (2000) com o acréscimo da suspensão de amoxicilina genérica na comparação. Mais uma vez o fabricante da suspensão oral de cefdinir foi o financiador da pesquisa. O estudo concluiu que a suspensão oral de cefdinir foi considerada pelo menos tão boa quanto a outras pelas crianças.

Baguley *et al.* publicaram em 2012 uma revisão bibliográfica sobre as evidências clínicas em torno da palatabilidade de antibióticos, com o objetivo de informar a prática médica de rotina e influenciar o futuro desenvolvimento de diretrizes para tratamentos com esses medicamentos. Os autores destacaram que palatabilidade se correlaciona fortemente com a adesão, que os médicos precisam ser mais conscientes da importância do sabor na prescrição pediátrica, e que as crianças e as famílias precisam estar envolvidas na escolha de tratamentos para resultados bem sucedidos (BAGULEY *et al.*, 2012).

3.4.2.3 Outros medicamentos

Em uma investigação publicada por Burleson *et al.* (1978), foi avaliada a preferência de 54 homens por três diferentes formulações orais de teofilina, em diferentes concentrações e de diferentes laboratórios. Fischer e Singer (1999), em um estudo financiado pela Requa Inc., fabricante do *CharcoAid G*®, comparou a palatabilidade dessa formulação granulada de carvão ativado com uma preparação padrão, em casos de ingestão de substâncias potencialmente tóxicas em adultos. A ingestão de carvão ativado é preconizada no tratamento de ingestão de agentes tóxicos, como um descontaminante gastrointestinal. Por ser geralmente considerado muito desagradável pelos pacientes, muitas vezes é necessário um tempo prolongado para que se complete a ingestão da quantidade necessária, o que conseqüentemente, atrasa o início da descontaminação. Particularmente em crianças, o sabor desagradável muitas vezes leva à recusa do paciente, e à necessidade de meios auxiliares de administração, como inserção de sonda nasogástrica. No estudo, os pacientes que receberam o *CharcoAid G* deram escores significativamente mais elevados de palatabilidade do que os que receberam a formulação convencional (FISCHER; SINGER, 1999).

Ito *et al.* (1999), na Califórnia, Estados Unidos, realizaram um teste comparando o gosto de um medicamento genérico de colestiramina, recém introduzido no sistema de saúde local, com o medicamento de referência anteriormente utilizado. Os autores comentam que nem todos os pacientes ficaram satisfeitos com a mudança de sua medicação, pois alguns reclamaram do sabor do novo produto. Em 2004, a *Tap Pharmaceutical* financiou uma pesquisa que comparou a aceitação e a preferência entre uma suspensão oral de lansoprazol (produzida por esse laboratório) e um xarope de ranitidina, em crianças de cinco a onze anos. Como resultados, a suspensão de lansoprazol recebeu maiores escores de aceitação e 95% de preferência entre as crianças (TOLIA *et al.*, 2004).

Freedman *et al.* (2010) avaliaram, em crianças em idade escolar, a palatabilidade de soluções orais para reidratação, importante terapia para diarreia, que demonstraram variar significativamente na palatabilidade e aceitabilidade. Também em 2010, a Novartis financiou uma pesquisa realizada na Tanzânia que estudou tanto a biodisponibilidade em adultos, quanto a palatabilidade de uma nova formulação de artemeter + lumefantrine (comprimido dispersível) em três diferentes sabores em crianças saudáveis (sem engolir o medicamento).

No Japão, Fukui-Soubou *et al.* (2011), juntamente com a Towa Pharmaceutical Co. Ltd., publicaram um estudo que analisou a eficácia, segurança e palatabilidade de uma nova formulação de anlodipina (comprimido oral dispersível). Esse estudo de pós-comercialização contou com a participação de pacientes adultos que receberiam tratamento para a hipertensão pela primeira vez com esse medicamento. A palatabilidade dessa formulação teve 99,6% de aceitação pelos pacientes.

3.4.3 Estudos de palatabilidade com preparações extemporâneas

Hames *et al.* (2008) avaliaram, em crianças com exacerbação da asma em uma emergência pediátrica, a palatabilidade da formulação comercial de prednisolona em comparação com uma formulação preparada com dexametasona veiculada em uma mistura de *Ora Sweet*® com *Ora Plus*®. Os resultados demonstraram que a formulação de dexametasona preparada com o veículo foi avaliada pelas crianças como tendo melhor palatabilidade que a formulação de prednisolona comercialmente disponível.

Um caso especial de análise sensorial com antibióticos foi realizado por autores vinculados ao FDA, em decorrência dos ataques terroristas contra os EUA em 11 de setembro de 2001 e os incidentes posteriores com antraz, quando houve a necessidade de reforçar a segurança nacional. Doxíciclina e ciprofloxacina, antibióticos ativos contra infecções pelo *Bacillus anthracis* (antraz), além do iodeto de potássio, usado para prevenir a absorção de iodo radioativo pela glândula tireoide, passaram a ser armazenados em forma de comprimido, inconveniente para administração em crianças. A fim de garantir o tratamento da população pediátrica, foi avaliado se os medicamentos podiam ser convenientemente preparados em formulações extemporâneas, utilizando alimentos comuns do ambiente familiar, de forma a mascarar o gosto amargo dos três medicamentos. Observou-se que o gosto amargo dos três fármacos foi mascarado satisfatoriamente por muitos dos alimentos e bebidas testados, principalmente os que continham chocolate. Também foi encontrada estabilidade aceitável na maioria das preparações de doxíciclina e iodeto de potássio. No entanto, no caso da

ciprofloxacina, a maioria dos alimentos e bebidas proporcionou estabilidade durante apenas 24 horas (SADRIEH *et al.*, 2005).

Dagnone, Matsui e Rieder (2002) avaliaram em crianças a palatabilidade de preparações de carvão ativado feitas com água, o que é usualmente feito nos departamentos de emergência, em comparação com preparações feitas com outros três diferentes veículos (leite com chocolate, suco de laranja e refrigerante de cola). Nesse estudo a água foi o veículo menos preferido, enquanto que o refrigerante de cola foi o mais preferido para administrar carvão ativado em crianças.

A acetilcisteína é aprovada pelo FDA como um antídoto para a intoxicação por paracetamol. Náuseas e vômitos são comumente associados à ingestão de grandes quantidades de acetilcisteína, necessárias para o tratamento da intoxicação. Para mascarar o cheiro e o sabor desse medicamento, recomenda-se a diluição a 5% em bebidas flavorizadas suaves. Crouch, Caravati e Dandoy (2007) realizaram uma pesquisa sobre a palatabilidade da diluição de acetilcisteína em quatro bebidas (refrigerante sabor cola, refrigerante sabor cítrico, suco de oxicoco (*cranberry*) e leite com chocolate). A preparação com suco de oxicoco foi classificada sendo a menos palatável e a com refrigerante de sabor cítrico foi considerada a melhor opção (CROUCH; CARAVATI; DANDOY, 2007).

A aceitação de preparações problemáticas por conta da palatabilidade foi testada após a adição de diferentes bebidas como água, sucos e refrigerante em adultos (contrastes orais para tomografia computadorizada) (ARYA *et al.*, 2009) e crianças (midazolam em tratamentos dentários) (ISIK; BAYGIN; BODUR, 2008). Em 2006, a *FLAVORx Company* cobriu os custos de um estudo realizado na Tailândia com crianças portadoras do vírus HIV. O produto *FLAVORx*, aprovado pelo FDA e órgãos sanitários de outros países, consiste em uma linha de flavorizantes desenvolvidos para a modificação do sabor de formulações de medicamentos. Nesse estudo, foi avaliado o impacto do uso do *FLAVORx* na administração de medicamentos antirretrovirais em formulações extemporâneas preparadas pelos pais das crianças a partir de comprimidos triturados, uma vez que os medicamentos fornecidos para essa população eram sólidos (BUNUPURADAH *et al.*, 2006). Goldberg *et al.* (2013), em pacientes adultos e crianças maiores de dois anos com talassemia, compararam a palatabilidade do modo de administração aprovado do deferasinox (estômago vazio, com água, suco de maçã ou suco de laranja) com outros modos de administração (como por exemplo, com alimentos pastosos ou junto à refeição). Nesse estudo também foram estudados

segurança, tolerabilidade, pK e mudanças na ferritina sérica, associadas aos diferentes modos de administração.

3.4.3.1 *Preparações extemporâneas de Medicamentos Cardiovasculares*

Devido à inexistência de formulações apropriadas de medicamentos usados para doenças cardiovasculares em crianças, na prática clínica se utilizam comprimidos triturados ou o conteúdo de cápsulas abertas. A palatabilidade dessas formulações não é garantida, uma vez que não possuem edulcorantes, nem flavorizantes. Estudos da palatabilidade e da aceitação de alguns desses medicamentos e suas preparações foram realizados.

Na pesquisa de Meier *et al.* (2006), realizada na Suíça, o gosto e o cheiro de comprimidos pulverizados de cinco bloqueadores dos receptores da angiotensina II (candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan e valsartan) foram comparados entre crianças nefropatas, que deram respostas mais positivas ao sabor do candesartan, significativamente superior aos demais medicamentos avaliados, com relação à palatabilidade. Milani *et al.* (2009) compararam o sabor de doses equivalentes de dois bloqueadores de canais de cálcio pulverizados (anlodipina e lercanidipina), em crianças com doença renal. Segundo esse estudo, o sabor da lercanidipina é melhor que o da anlodipina.

Zgragen *et al.* (2011), avaliaram, em voluntários adultos, a palatabilidade de comprimidos triturados de β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e tiazidas. Os medicamentos atenolol, bisoprolol, enalapril, lisinopril, ramipril, clortalidona e hidroclorotiazida, anlodipina e lercanidipina foram testados. Os resultados desse estudo mostraram que atenolol, bisoprolol, enalapril e ramipril triturados são menos palatáveis e que clortalidona, hidroclorotiazida e lisinopril triturados são preferíveis, do ponto de vista do sabor. Esses estudos sugerem a seleção dos fármacos mais palatáveis para tratamento em crianças. Contudo, em algumas situações, como o serviço público no Brasil, nem sempre todas as opções estão disponíveis. Nesses casos, uma alternativa seria procurar contornar o sabor do fármaco com a adição de excipientes edulcorantes e aromatizantes a um veículo adequado para preparação de uma suspensão com o medicamento triturado.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Produto

O produto estudado foi o veículo líquido denominado “Gute”, desenvolvido e preparado no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC), em Fortaleza, Ceará. Os componentes do veículo Gute foram selecionados com base nas informações existentes na literatura sobre segurança e adequação para uso em crianças, conforme comentado anteriormente. Apresenta densidade em torno de 1,013 g/mL e foi flavorizado com três diferentes flavorizantes, nos sabores menta, morango e cereja. Tais flavorizantes conferem ao veículo aroma e sabor característicos, enquanto que o Gute sem nenhum deles, neutro, não possui aroma nem sabor particular. Todas as preparações não possuem cor. Estudos de estabilidade ocorreram para um tempo de 90 dias, com resultados físico-químicos e microbiológicos (avaliação do pH, densidade, comportamento reológico e estabilidade microbiológica) satisfatórios (BARBOSA, 2012).

Os testes com os participantes só foram realizados após emissão de laudos pelo Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológica da Farmácia Escola da UFC, comprovando a adequação do produto para o consumo humano. As análises seguiram as recomendações da Farmacopeia Brasileira (2010). Realizou-se a contagem total de microrganismos aeróbios viáveis e pesquisa de microrganismos patogênicos específicos. As amostras analisadas encontram-se dentro dos padrões considerados satisfatórios.

4.2 Etapa laboratorial para ajuste da formulação: testes em voluntários adultos

4.2.1. Preparo das suspensões de Captopril e de Furosemida e ajuste das concentrações de flavorizantes

Primeiramente, buscou-se conhecer as características sensoriais de cada medicamento em estudo (Captopril ou Furosemida) com cada um dos sabores do veículo (menta, morango, cereja e neutro) e as quantidades ideais de cada flavorizante para obter um mascaramento otimizado dos gostos desagradáveis dos medicamentos.

O veículo Gute sem sabor foi dividido em três recipientes e a cada um foram adicionadas quantidades variáveis das diferentes essências, até se obter um sabor considerado pela pesquisadora satisfatório, relativamente agradável. As provas sequenciais foram feitas com a ajuda de uma pipeta de *pasteur*, para depositar pequenas quantidades

(aproximadamente 1 mL) das amostras sobre a língua da pesquisadora, intercalando com goles de água.

Suspensões dos medicamentos foram preparadas com o veículo a partir de comprimidos comercializados. Para a suspensão de Captopril, três comprimidos de 25 mg (genérico do Laboratório Mariol®) foram triturados com ajuda de graal e pistilo e suspensos em 30 mL do veículo sob levigação, com posterior homogeneização, obtendo-se 30 mL de suspensão de Captopril a 2,5 mg/mL, maior concentração comumente usada em pediatria. O mesmo processo foi realizado com o veículo nos sabores menta, cereja e morango.

Para a preparação da suspensão de Furosemida, utilizou-se três comprimidos de Furosemida 40 mg (Diurit® do Laboratório Neckerman®), submetidos ao mesmo processo realizado com o Captopril, obtendo-se 30 mL de cada sabor da suspensão de Furosemida a 4,0 mg/mL.

Após a preparação das suspensões, cada formulação foi provada pela pesquisadora, com a ajuda de uma pipeta de *pasteur*, procurado não engolir o medicamento e intercalando com goles de água. Foram observadas as características sensoriais de cada uma das formulações.

4.2.2 Teste sensorial de bancada para a intensidade do sabor amargo percebido nas suspensões

Após a análise pela pesquisadora, buscou-se avaliar a intensidade do gosto amargo nas formulações de Captopril e Furosemida, tendo como provadores oito voluntários não treinados, estudantes de farmácia e pesquisadores, que concordaram voluntariamente em participar, através de consentimento verbal.

Em posse dos resultados do teste anterior com Captopril com maior concentração, escolheu-se avaliar uma concentração menor, utilizando para este teste suspensões de Captopril a 50 µg/gota nos sabores menta, cereja, morango e neutro, preparadas anteriormente em laboratório. Essa concentração (que equivale à aproximadamente 1,0 mg/mL) é mais comumente utilizada em pediatria pela facilidade no cálculo da dose. Também foram utilizadas suspensões de Furosemida a 4,0 mg/mL, também nos mesmos sabores (Tabela 1).

A apresentação das formulações foi feita aos provadores na bancada do laboratório, de forma balanceada (cada sabor foi apresentado em primeiro lugar aos provadores o mesmo número de vezes) e codificada (sem identificação visual do sabor correspondente a cada amostra). Os provadores utilizaram colheres descartáveis de plástico

para se servir das amostras. Após provar cada amostra, marcaram na escala o ponto que julgaram representar a intensidade do gosto amargo que sentiram. Os provadores foram aconselhados a cuspir a formulação após provar e a lavar a boca com água antes de provar a formulação seguinte.

Tabela 1 - Amostras do teste da intensidade do sabor amargo nas formulações dos medicamentos Captopril e Furosemida com o veículo Gute.

Amostra	Medicamento	Concentração	Sabores
1	Captopril	1,0 mg/mL	Menta
2	Captopril	1,0 mg/mL	Cereja
3	Captopril	1,0 mg/mL	Morango
4	Captopril	1,0 mg/mL	Neutro
5	Furosemida	4,0 mg/mL	Menta
6	Furosemida	4,0 mg/mL	Cereja
7	Furosemida	4,0 mg/mL	Morango
8	Furosemida	4,0 mg/mL	Neutro

Fonte: Elaborado pelo autor

Foi utilizada uma escala linear de 10 cm, com a extremidade esquerda correspondente a zero e representando nenhuma intensidade, e a extremidade direita, correspondente a 10, representando intensidade muito forte. A escala está representada na Ficha de Avaliação do Teste de Bancada (Apêndice A). A partir das escalas marcadas por cada provador, foram medidos com uma régua os centímetros que separaram a marcação do provador do marco zero da escala, equivalendo a escores de intensidade (ABNT, 1998a).

Foram calculadas as médias dos escores de intensidade do gosto amargo atribuídos pelos provadores para cada sabor das suspensões de Captopril e de Furosemida. Os sabores com escores mais elevados foram aqueles em que o gosto amargo mais se evidenciou, e, portanto, o flavorizante foi menos eficiente em mascarar-lo. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SAS® *Statistical Analytical Systems* (SAS, 2008) para ambiente Windows®. Foi utilizado procedimento GLM (*General Linear Models*), com a Análise de Variância (Anova) para verificação da existência de diferenças significativas entre intensidade. Usando-se o teste *Ryan-Einot-Gabriel-Welsch multiple range*, obteve-se a diferença crítica mínima entre as médias dos escores para discriminação das amostras. Os dados dos dois grupos de amostras (Captopril e Furosemida) foram analisados de forma independente.

4.3 Análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis

Na segunda fase do estudo, foi analisada a aceitabilidade do Gute sem inclusão de ativos, por crianças saudáveis, e suas preferências de sabor, através de análise sensorial afetiva, com testes de aceitação (escala hedônica) e de preferência (ordenação) (ABNT, 1993b). Essa etapa foi realizada em uma instituição educativa, envolvendo crianças saudáveis e seus responsáveis.

O local do estudo foi o Espaço de Desenvolvimento Integral – Projeto Trampolim, uma associação que promove o desenvolvimento social e humano de cerca de 100 crianças e adolescentes na faixa etária de quatro a 18 anos, residentes nas comunidades de baixa renda inseridas nos bairros Rodolfo Teófilo, Bela Vista e Panamericano, pertencentes à Regional III de Fortaleza, Ceará. Oferece alternativas complementares ao ensino formal como arte, inclusão digital, esporte, cidadania e elevação da escolaridade para as crianças e adolescentes em situação de risco e vulnerabilidade social.

Para a realização dos testes foi preparada uma área de recepção e preenchimento de questionários e duas salas para a aplicação dos testes, uma para as crianças e outra para os responsáveis.

Os participantes foram crianças de quatro a 12 anos de idade, de ambos os sexos, alunos do Espaço de Desenvolvimento Integral – Projeto Trampolim ou residentes do entorno. Também participaram do teste os responsáveis pelas crianças, caso quisessem. O recrutamento se deu durante as atividades normais da instituição e por meio de visitas às residências vizinhas ao local.

Não foram aplicados critérios de seleção, além da idade, com intuito de mimetizar a variedade populacional e situacional que o produto pode alcançar, tanto com relação a preferências pessoais das crianças, quanto a sua familiaridade com medicamentos.

Ao todo foram recrutadas 77 crianças e 35 responsáveis, mas, como alguns não compareceram no dia marcado, participaram dos testes 61 crianças e 24 responsáveis.

4.3.1 Aspectos éticos

A segunda etapa da pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, protocolo COMEPE nº 41/12. Previamente à participação das crianças foi requerida a autorização dos responsáveis por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), após explicação da pesquisa. A

participação dos responsáveis nos testes também foi feita após consentimento e assinatura de um TCLE (Apêndices C).

4.3.2 Amostras

Nesta etapa da pesquisa não houve a presença de medicamentos, e as amostras consistiram apenas no veículo Gute flavorizados nos sabores Menta, Morango e Cereja. Foram apresentadas à temperatura ambiente, codificado para o provador e em ordem balanceada, segundo delineamento proposto por MACFIE *et al.* (1989), intercalando as provas com goles de água para limpeza do paladar.

4.3.3 Questionário

Foi solicitado aos responsáveis de todas as crianças, incluindo aqueles que não participaram do teste, que respondessem a um questionário cuja finalidade era traçar o perfil sociodemográfico dos participantes, seus problemas de saúde, bem como seus hábitos acerca do uso de medicamentos. Foram abordadas informações sociodemográficas do responsável (idade, sexo, estado civil, escolaridade) e grau de parentesco com a criança; e informações sobre a criança, seu estado de saúde e o uso de medicamentos (sexo, idade, doenças crônicas, alergias, medicamentos de uso contínuo, eventos adversos a medicamentos, presença de enfermidades no momento do teste, uso de medicamento no momento do teste e modificações realizadas com medicamentos para a administração) (Apêndice D). Um total de 41 responsáveis respondeu ao questionário e as respostas foram analisadas por meio de estatística descritiva simples.

4.3.4 Teste de Aceitação

Os testes de aceitação foram aplicados às crianças e aos responsáveis em salas distintas. Em cada sala foram montadas três mesas separadas, cada uma com um preceptor e o material necessário, atentando-se para que o teste realizado em uma das mesas não interferisse no teste ao lado.

Após explicação do teste, o participante recebeu aproximadamente 5 mL de uma das amostras em uma colher descartável. Ao provar a primeira amostra, apontou a figura da escala que melhor representasse, segundo o seu julgamento, o quanto gostou do sabor (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). As respostas foram registradas pelo preceptor no

Formulário de registro da análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis (Apêndice E).

Foi utilizada uma escala hedônica mista facial-verbal com sete graus de satisfação: detestei, não gostei de jeito nenhum, não gostei, nem gostei nem desgostei, gostei, gostei muito e adorei. Cada grau é composto pela expressão verbal associada a um desenho do rosto de uma criança com a expressão facial correspondente (ABNT, 1998b). A escala foi específica para gênero (Apêndice F), ou seja, escalas com figuras femininas ou masculinas, dependendo do sexo do participante. Foram atribuídos, para fins de análise dos dados, valores numéricos para cada grau de satisfação, variando de 1 a 7, sendo 1 correspondente a “detestei” e 7 correspondente a “adorei” (MEILSEMAN, 1984). O desenho das expressões faciais foi feito especialmente para esta pesquisa, buscando-se aperfeiçoar o modelo utilizado anteriormente por outros autores (GUINARD, 2001; POWERS; GOOCH III; ODDO, 2000).

Os resultados do teste de aceitação foram avaliados mediante Anova e teste de Tukey ao nível de 5% de significância para comparação das médias de aceitação, por meio do programa SAS® *Statistical Analytical System* (SAS, 2008) para ambiente Windows® (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Os dados dos dois grupos de provadores (crianças e responsáveis) foram analisados de forma independente. Os resultados também foram apresentados na forma de histogramas de frequência e submetidos à Análise de Componentes Principais (ACP). As formulações foram consideradas aceitas se atingissem 70% das respostas nas categorias da região de aceitação da escala, ou seja, de “gostei” a “adorei” (FREITAS *et al.*, 2011) ou se o Índice de Aceitabilidade (IA) calculado para determinada amostra atingir 70%, sendo $IA (\%) = \text{médias dos valores hedônicos atribuídos à amostra} \times 100 / \text{valor máximo atribuído à amostra}$ (DUTCOSKY, 2013). Os resultados também foram analisados segundo a faixa etária (4 a 6, 7 a 9 ou 10 a 12 anos), e o sexo dos participantes.

4.3.5 Teste de Ordenação-Preferência

Tendo o participante provado os três sabores do veículo, foi perguntado qual sabor gostou mais e qual sabor gostou menos (ABNT, 1994). Dessa forma, obtiveram-se informações suficientes para a ordenação da preferência das três amostras. Ao sabor escolhido como o mais preferido foi atribuído valor 1, e ao sabor menos preferido, o valor 3, ficando ao sabor remanescente o valor 2. As respostas foram registradas pelo preceptor no Formulário de registro da análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis (Apêndice E).

Os resultados foram submetidos à análise estatística utilizando-se o Teste de Friedman. Somam-se os valores atribuídos pelos participantes a cada amostra e calculam-se as diferenças entre os somatórios das amostras, duas a duas. A diferença é então comparada com o valor absoluto crítico (diferença mínima significativa), obtido na tabela elaborada por Newell e MacFarlane (1987), para estabelecer preferência significativa, a 5% de probabilidade, de uma amostra em relação à outra.

4.3.6 Sabores preferidos referidos

Após o Teste de Ordenação-Preferência foi perguntado às crianças e aos responsáveis quais sabores encontrados em alimentos eram seus preferidos. As respostas foram registradas pelo preceptor no Formulário de registro da análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis (Apêndice E).

4.4 Análise sensorial em pacientes pediátricos internados

Nesta etapa do estudo, foi avaliada a aceitação de pacientes pediátricos a formulações extemporâneas dos medicamentos Captopril e Furosemida, preparadas com o veículo Gute nos sabores menta, morango e neutro (sem sabor). O sabor cereja não foi utilizado devido aos resultados inferiores ao demais nos testes de aceitação na etapa anterior da pesquisa. O sabor neutro foi incluído no teste para avaliar se há necessidade de adição de flavorizantes nas suspensões para torná-las palatáveis ou se o veículo sem flavorizantes, apenas com edulcorante, já é suficiente.

O estudo foi realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, uma instituição gerenciada pela Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, que atende pacientes de todo o estado do Ceará e das regiões Norte e Nordeste do país. O Hospital tem complexidade de nível terciário, é especializado no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas e pulmonares, e é referência no transplante cardíaco de adultos e crianças. A pesquisa se deu na enfermaria pediátrica do hospital, unidade com 20 leitos, que recebe crianças em tratamento de cardiopatias congênitas, tanto pré como pós-operatório. As unidades de terapia intensiva não foram incluídas no estudo.

Os participantes da pesquisa foram pacientes de ambos os sexos, internados na enfermaria pediátrica do hospital, que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: idade de até seis anos incompletos e prescrição de Captopril ou Furosemida via oral com necessidade de ajuste da forma farmacêutica (de comprimido para suspensão). Os critérios de exclusão

foram: pacientes cuja administração de medicamentos era exclusivamente realizada por sonda naso ou oro gástrica/entérica.

A seleção dos participantes foi realizada a partir da análise das prescrições e o recrutamento foi realizado na enfermaria. Após identificação de um paciente que se enquadrasse nos critérios da pesquisa, os seus pais ou responsáveis eram convidados a conhecer e participar do estudo.

Em virtude das características dos pacientes, a amostragem foi não probabilística por conveniência. Todos os pacientes internados na enfermaria no período de realização da coleta de dados foram incluídos, desde que se enquadrassem nos critérios da pesquisa e que tivessem autorização dos responsáveis. A coleta de dados ocorreu em duas etapas, sendo os meses de agosto e setembro de 2013 destinados aos testes com as formulações de Captopril e os meses de outubro e novembro de 2013 destinados aos testes com as formulações de Furosemida.

4.4.1 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, parecer no. 397.584/2013, após aprovação pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, parecer no. 311.136/2013. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice G) foi aplicado aos responsáveis que aceitaram autorizar a participação do paciente, após receberem a explicação da pesquisa.

4.4.2 Manipulação das formulações

O veículo foi transportado do local de produção para o hospital pela pesquisadora, após análise microbiológica. A manipulação das suspensões foi realizada em uma sala adequada à manipulação de medicamentos não estéreis, com a devida paramentação com equipamentos de proteção individual (jaleco, luvas, máscara e touca), após assepsia das mãos, limpeza da bancada, utilizando álcool 70% e compressas esterilizadas em movimentos de sentido único, campo estéril para cobrir a bancada, e utensílios higienizados em álcool a 70%.

Para a suspensão de Captopril, utilizaram-se comprimidos de 12,5 mg (genérico do Laboratório Mariol®), que foram triturados com ajuda de graal e pistilo e suspensos sob levigação em volume correspondente de veículo para obtenção de uma suspensão com concentração de 1,25mg/mL de Captopril. O produto final teve seu prazo de validade

determinado em sete dias, com armazenamento em geladeira, segundo estudos anteriores ainda não publicados.

Para a preparação da suspensão de Furosemida, utilizou-se comprimidos de 40 mg (Diurit® do Laboratório Neckerman®), e a partir do mesmo processo realizado para a suspensão de Captopril, obteve-se suspensão de Furosemida a 4,0 mg/mL. Estabeleceu-se o prazo de validade para a suspensão de Furosemida em 30 dias, com armazenamento à temperatura ambiente, segundo estudos anteriores ainda não publicados, contudo os frascos foram mantidos em geladeira por conveniência.

Foram designados lotes para cada suspensão manipulada. Todos os procedimentos realizados na produção das suspensões foram registrados, bem como a entrega dos frascos na enfermaria, com data da entrega e lote, para rastreamento da formulação administrada aos pacientes. Além do controle microbiológico do veículo, amostras das suspensões após utilização na enfermaria também foram enviadas para análise microbiológica, e receberam resultados satisfatórios, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), que preconiza que para preparações aquosas para uso oral os limites microbianos devem ser 100 UFC/mL para contagem de bactérias aeróbias, < 10 UFC/mL para contagem de fungos e/ou leveduras, e ausência de *Escherichia coli* em 1mL.

4.4.3 Amostras

As amostras consistiram em volumes variáveis das suspensões de Captopril a 1,25 mg/mL e de Furosemida a 4,0 mg/mL (concentrações já utilizadas pelo hospital), nos sabores **menta, morango e neutro** (Tabela 2). As suspensões eram administradas 2 ou 3 vezes ao dia, conforme a prescrição médica para cada paciente. Foi apresentado aos pacientes um sabor por dia, uma vez que em um dia foi usado na enfermaria o mesmo sabor para todos os pacientes, sendo trocado o sabor a cada dia. Realizou-se apenas um teste por dia com cada criança, sempre no mesmo horário de administração. Cada criança realizou o teste apenas uma vez com cada sabor. Procurou-se realizar o teste no início do uso das formulações extemporâneas pelo paciente, contudo, alguns pacientes já vinham utilizando as formulações, ou por virem de outra unidade ou por iniciarem em horário em que a pesquisadora não estava presente, como por exemplo, na noite anterior. Após terminar os testes com os três sabores, o paciente continuou utilizando os medicamentos nas formulações com os diferentes sabores até quando necessitasse (suspensão da medicação) ou até sua alta ou transferência.

A enfermaria pediátrica foi abastecida com as formulações manipuladas diariamente. A equipe de enfermagem se encarregou de medir em dosador oral, em forma de seringa, o volume necessário, e administrar aos pacientes. Como o frasco permaneceu em geladeira até o momento da medição (geralmente logo antes da administração), a suspensão foi administrada em baixa temperatura na maioria das vezes, mas não se pôde padronizar a temperatura das amostras. Os frascos que não estivessem em uso na enfermaria foram armazenados em geladeira na farmácia do hospital.

Tabela 2 - Amostras do Teste de aceitação das suspensões em pacientes pediátricos.

Medicamento	Concentração	Sabores
Captopril	1,25 mg/mL	Menta
	1,25 mg/mL	Morango
	1,25 mg/mL	Neutro
Furosemida	4,0 mg/mL	Menta
	4,0 mg/mL	Morango
	4,0 mg/mL	Neutro

Fonte: Elaborado pelo autor

4.4.4 Teste de aceitação através dos responsáveis e observação pela pesquisadora Execução e coleta de dados

Após explicação do teste para os responsáveis, as formulações foram administradas aos pacientes pelos profissionais da equipe de enfermagem no horário aprazado pela enfermeira responsável. Nesse momento, a pesquisadora observou a reação da criança e aplicou o teste de aceitação com o responsável. Foram registradas, a partir dos prontuários, informações sobre a idade, peso, doenças e condições do paciente, e sinais clínicos nos dias dos testes, bem como se o paciente era pré ou pós-cirúrgico.

A pesquisadora, sabendo qual sabor estava sendo administrado, não deu esta informação ao responsável antes desse responder ao teste. Após a administração do medicamento, o responsável escolheu a figura que melhor representou, segundo seu julgamento, o quanto o paciente gostou do sabor da formulação, utilizando a escala hedônica mista facial-verbal de sete pontos, específica para gênero (Apêndice C) (ABNT, 1998b; MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Foi utilizada uma abordagem indireta, onde a formulação é administrada à criança e é pedido ao cuidador principal (responsável) que interprete a reação da criança e avalie a aceitação da formulação por meio da mesma escala utilizada em etapa anterior da pesquisa (CHOEN *et al.*, 2009; SJOVALL *et al.*, 1984). As

respostas foram expressas na forma de valores hedônicos, correspondendo ao valor numérico do grau de satisfação escolhido na escala e registrados no Formulário de análise sensorial no hospital (Apêndice H).

No momento da administração, a pesquisadora observou a reação da criança ao tomar a formulação e seu comportamento antes e após a administração. As observações foram registradas no Formulário de análise sensorial (Apêndice H), e classificadas em “Reação Positiva”, “Sem Reação” e “Reação Negativa”.

Foram consideradas como reações positivas quando a criança tomou com facilidade, realizou movimentos de sucção, lambeu os lábios, sorriu, parou de chorar, abriu a boca pedindo mais, balançou a cabeça positivamente ou disse: “bom”, “eu quero”, “gostei”, “gostoso”, “muito bom”; ou que era melhor que o anterior. Ao ser observado que a criança não teve reação, não acordou ou acordou sem chorar, classificou-se como “Sem Reação”. Reações como ânsia de vômito, balançar a cabeça negativamente, botar a mão na frente da boca, fazer careta, chorar, cuspir, chutar, virar a cabeça, se recusar a engolir, tossir, reclamar e dizer “ruim” foram consideradas reações negativas.

4.4.5 Análises estatísticas

Os resultados do teste de aceitação foram avaliados mediante Anova (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999) pelo procedimento GLM do SAS® *Statistical Analytical Systems* (SAS, 2008) para ambiente Windows®. O teste *Ryan-Einot-Gabriel-Welsh Multiple Range* ao nível de 5% de significância foi aplicado para comparação das médias de aceitação. As formulações (ou amostras) foram consideradas aceitas se atingissem 70% das respostas nas categorias da região de aceitação da escala, ou seja, de “gostei” a “adorei” (FREITAS *et al.*, 2011), ou se o Índice de Aceitabilidade (IA) calculado para determinada amostra atingisse 70%, sendo $IA (\%) = \text{médias dos valores hedônicos atribuídos à amostra} \times 100 / \text{valor máximo atribuído à amostra}$ (DUTCOSKY, 2013).

Os dados dos dois grupos de amostras (Captopril e Furosemida) foram analisados de forma independente. Os resultados também foram apresentados na forma de histogramas de frequência e submetidos à Análise de Componentes Principais (ACP).

Os pacientes foram divididos em faixas etárias (A= até 5 meses, B= de 7 a 12 meses, C= de 13 a 24 meses, D= acima de 25 meses). O estado de saúde dos pacientes foi pesquisado a partir da evolução clínica no dia do teste, proveniente dos prontuários médicos. Os pacientes foram divididos em “Estáveis”, conforme registrado no prontuário pela equipe

médica ou de enfermagem, após exame clínico, e “Não estáveis”, quando apresentaram um ou mais sinais e sintomas naquele dia. Os pacientes também foram divididos entre os que já tinham realizado procedimento cirúrgico e os que ainda aguardavam cirurgia no momento do teste de aceitação. Foi avaliado se os grupos de pacientes (por condição clínica e realização de cirurgia) diferiram entre si com relação à aceitação das formulações através do Test t de Student. Nessas análises, foram comparadas as médias dos valores hedônicos de todos os tratamentos (amostras) dos grupos de pacientes, obtendo-se assim n maior que 30, podendo-se aplicar o teorema do limite central.

Também foi analisada a correlação das observações feita pela pesquisadora atribuídas à aceitação dos pacientes para cada sabor com os resultados provenientes do teste com a escala hedônica (SJOVALL *et al.*, 1984). A análise foi feita por meio do coeficiente linear de Pearson (r), que foi considerado moderado quando $r = 0,40$ a $0,6$, e forte $r = 0,70$ a 1 (FIGUEIREDO FILHO; SILVA JÚNIOR, 2009).

5 RESULTADOS

5.1 Etapa laboratorial para ajuste da formulação: testes em voluntários adultos

5.1.1 *Preparo das suspensões de Captopril e de Furosemida e ajuste das concentrações de flavorizantes*

As quantidades determinadas para os flavorizantes para cada 100 mL do veículo Gute foram: 0,58 mL para o sabor cereja, 0,16 mL para o sabor menta e 0,46 mL para o sabor morango.

Observou-se que o flavorizante sabor morango era bastante adocicado e que o flavorizante de menta não proporcionava a sensação refrescante intensa que lhe é característica. Nas suspensões de Captopril, observou-se que os três sabores mascaravam satisfatoriamente o fármaco, apesar de este ter um sabor sulfuroso desagradável. Já nas formulações de Furosemida, encontrou-se um sabor residual amargo, em morango e cereja, e um gosto inicial amargo no sabor menta.

5.1.2 *Teste sensorial de bancada para a intensidade do sabor amargo percebido nas suspensões*

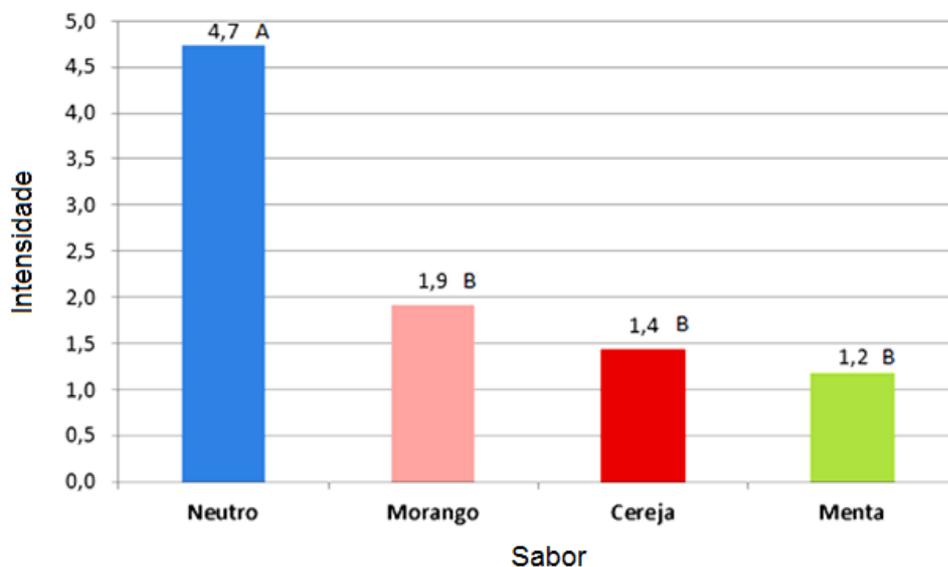
Os resultados foram avaliados pela Análise de Variância (Anova), tendo amostras e provadores como fontes de variação. Para o Captopril, foi observada diferença significativa entre pelo menos duas amostras, com $p = 0,0167$. O efeito dos provadores também foi significativo, com $p = 0,0192$, mostrando que os indivíduos provavelmente utilizaram porções diferentes da escala para expressar seus julgamentos. Através do teste *Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple Range (REGWq)*, obteve-se uma diferença crítica mínima entre as amostras de 2,7744.

A preparação de Captopril no veículo sem flavorizante (neutro) foi considerada a mais amarga, diferindo significativamente das demais. Contudo, as preparações com flavorizantes não diferiram entre si estatisticamente. Em termos práticos, os flavorizantes mascararam indistintamente o sabor amargo do Captopril. O sabor menta obteve escores de intensidade menores que os demais flavorizantes, e morango, escores maiores, porém sem diferença estatisticamente significativa (Figura 1).

Para a Furosemida, a Anova mostrou diferença significativa entre pelo menos duas amostras, com $p = 0,0002$. Já para os provadores, obteve-se um $p = 0,3304$, mostrando que as respostas não variaram significativamente entre eles. Através do teste *Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple Range*, obteve-se uma diferença crítica mínima entre as amostras de 2,4178.

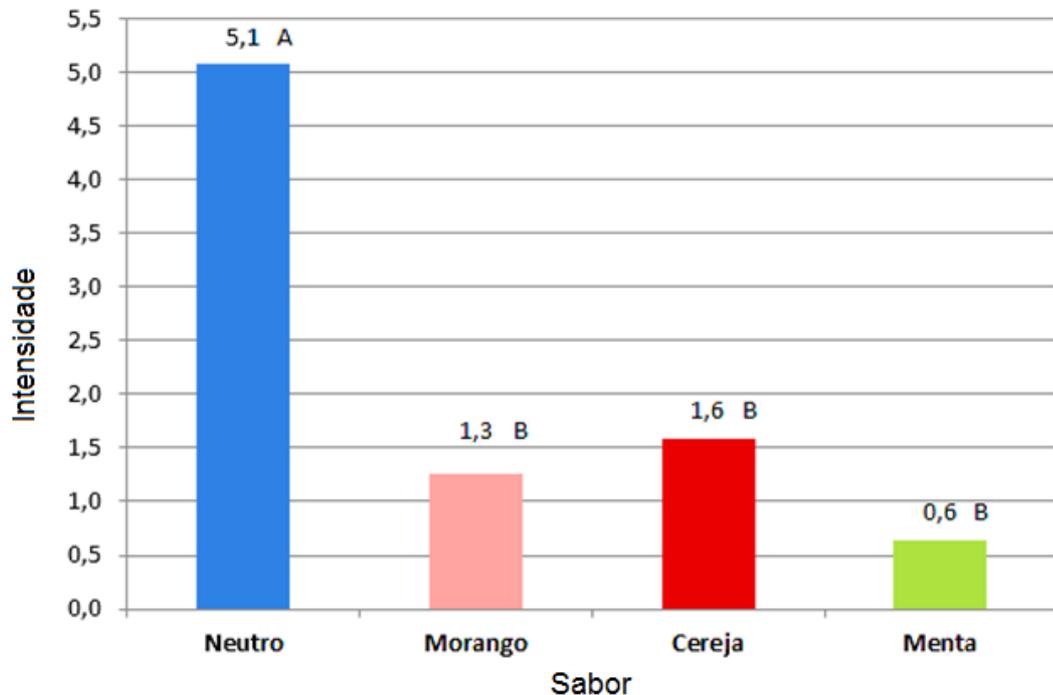
A preparação de Furosemida no veículo sem flavorizante (neutro) também foi considerada a mais amarga, diferindo significativamente das demais. Contudo, as preparações com flavorizantes não diferiram entre si. Os flavorizantes mascararam indistintamente o sabor amargo da Furosemida, em termos estatísticos. O sabor menta obteve escores de intensidade menores que os demais flavorizantes, e cereja, escores maiores, porém sem diferença estatisticamente significativa (Figura 2).

Figura 1 - Escores médios (em cm) atribuídos à intensidade do gosto amargo nas suspensões de Captopril 1mg/mL nos diferentes sabores.



Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes pelo teste REGWq a $\alpha=0,05$
 Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 2 - Escores médios (em cm) atribuídos à intensidade do gosto amargo nas suspensões Furosemida 4 mg/mL nos diferentes sabores.



Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes pelo teste REGWq a $\alpha=0,05$
 Fonte: Elaborado pelo autor

5.2 Análise sensorial em crianças saudáveis e seus responsáveis

5.2.1 Características dos participantes

5.2.1.1 Crianças

Participaram da pesquisa 61 crianças saudáveis de 4 a 12 anos, das quais 44,3% (27) eram meninos e 55,7% (34) eram meninas. A média e mediana de idade foram de 7,9 e 8,0 anos, respectivamente, com desvio padrão de 2,3 e moda 9,0. As crianças foram classificadas em três grupos etários (A = 4 a 6, B = 7 a 9, C = 10 a 12 anos).

As 61 crianças tiveram como responsáveis mães (50,8%), pais (18,0%), avós (14,8%), tias (13,1%), irmã (1,6%) e tio (1,6%). Foram responsáveis pelas crianças 41 indivíduos, 82,9% (34) do sexo feminino e 17,1% (7) do sexo masculino, com média e mediana de idade 39,4 e 39,0, respectivamente e desvio padrão de 11,5, variando de 25 a 78 anos. O nível de escolaridade e o estado civil dos responsáveis pelas crianças que participaram do teste estão representados na Figura 3. Eram casados 44% dos responsáveis e 17% tinha ensino fundamental incompleto, como representado na Figura 3.

5.2.1.2 Responsáveis

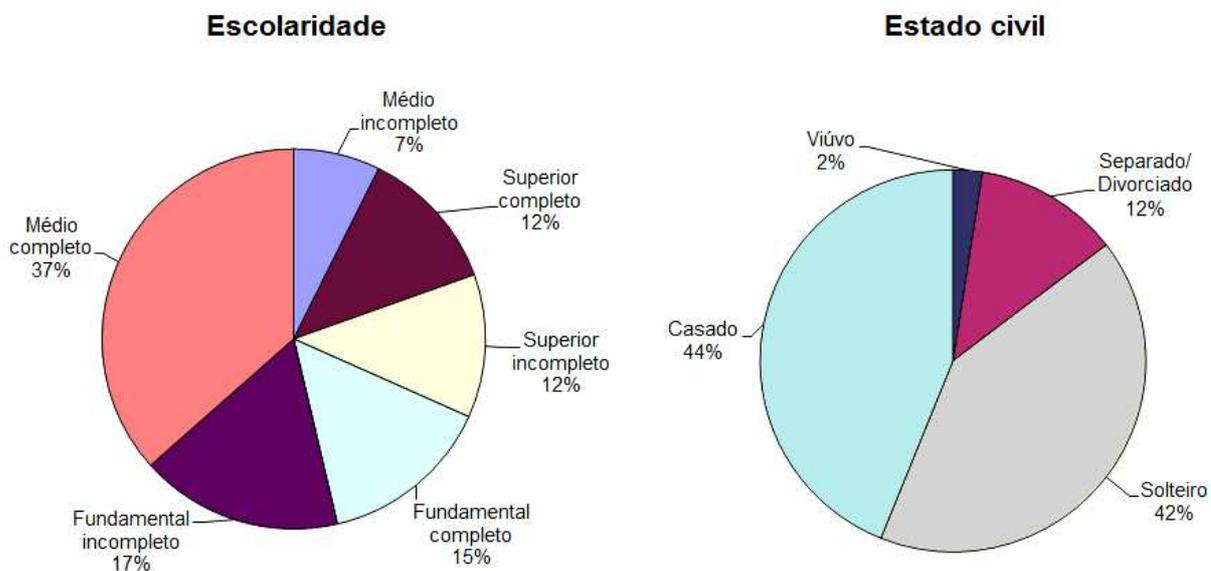
Participaram do teste 24 responsáveis pelas crianças, dentre os quais 12,5% (3) eram do sexo masculino e 87,5% (21) eram do sexo feminino, sendo que 69,6% dos responsáveis eram mães, 8,7% pais, 8,7% avós e 13,0% tios (as). Média e mediana da idade foram 34,7 e 33,0 anos, respectivamente, com desvio padrão 10,1, variação de 17 a 61 anos. Eram casados 48% dos responsáveis e 35% tinha ensino fundamental incompleto, 22% tinha ensino médio completo (Figura 4).

5.2.2 Questionário

Os resultados provenientes dos questionários estão apresentados na Tabela 3.

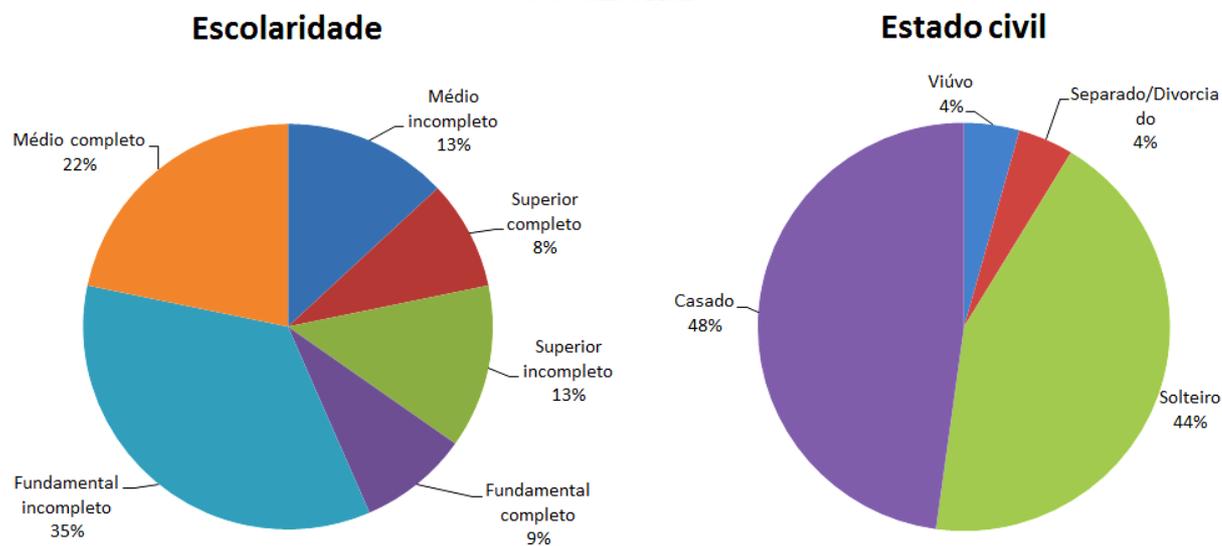
Os responsáveis relataram doenças ou condições crônicas em 18,0% das crianças, citando asma, rinite alérgica, sinusite recorrente, hipertrofia da adenoide, tonsilite recorrente, esofagite de refluxo, hipotireoidismo, transtorno cognitivo leve, e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Segundo relato dos responsáveis, seis crianças (9,8%) estavam doentes no momento do estudo, entre as quais quatro apresentavam gripe, uma tosse e uma infecção urinária. Estavam tomando medicamentos no dia do teste (exceto medicação crônica) 6,6% das crianças e 14,8% necessitavam utilizar medicações crônicas. Das 61 crianças, segundo relato dos responsáveis, 19,7% (12) já tinham tido algum medicamento modificado para administração, ou seja, transformação da forma farmacêutica, dentre as mais frequentes partir, triturar e dissolver comprimidos.

Figura 3 - Nível de escolaridade e estado civil dos responsáveis pelas crianças saudáveis que participaram do teste sensorial.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 4 - Estado civil e nível de escolaridade dos responsáveis que participaram do teste sensorial.



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 3 - Respostas dos responsáveis aos questionários sobre as crianças saudáveis.

Questão	Sim	Não	Especificação (frequência absoluta)
Apresenta doença/ condição crônica?	18,0% (11)	82,0% (50)	Asma (3); rinite alérgica (3); sinusite recorrente (2); hipertrofia da adenoide (1) tonsilite recorrente (1); esofagite de refluxo (1); hipotireoidismo (1); transtorno cognitivo leve (1); TDAH* (1).
Faz uso contínuo de medicamento?	14,8% (9)	85,2% (52)	Loratadina (2); salbutamol (2); budesonida (2); ebastina (1); omeprazol (1); levotiroxina (1); ácido láctico 5% (1); não sabe/não lembra (2).
Apresenta alergia?	18,0% (11)	82,0% (50)	Alimentar (4) – coco, condimentos, corantes; Respiratória (6) – poeira, pelo de animais, fumaça; Medicamentos (3) – dipirona, loratadina, sulfonamidas; Dermatológica (1) – maquiagem.
Já experienciou evento adverso a medicamento?	14,8% (9)	85,2% (52)	Rash cutâneo (2); febre (2); Dispneia (1); taquicardia (1); hipotensão (1); rubor (1); tremor (1); edema facial (1); diarreia (1); vômito (1); não lembra (1). Medicamentos envolvidos: Dipirona (3); AAS** (1); paracetamol (1); amoxicilina (1); cefalexina (1); salbutamol (1); loratadina (1); metilfenidato (1); vacina (1).
Está doente no dia do teste?	9,8% (6)	90,2% (55)	Gripe (4); infecção urinária (1); tosse (1).
Em uso de medicamento no dia do teste (exceto os de uso contínuo)?	6,6% (4)	93,4% (57)	Cefalexina (1); loratadina (1); xarope fitoterápico (2).
Já necessitou ter medicamento modificado para administração?	19,7% (12)	78,7% (48)	Partir comprimido (7); triturar comprimido (3); dissolver comprimido (2); misturar com alimento (2); abrir cápsula (1); diluir (1); mastigar comprimido (1). Medicamentos envolvidos: Paracetamol (2); AAS (1); dipirona (1); cefalexina (1); secnidazol (1); omeprazol (1); não lembra (5).

* Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; ** Ácido acetilsalicílico

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.3 Teste de Aceitação

5.2.3.1 Teste de aceitação com as crianças saudáveis

Após tratamento estatístico, a Anova mostrou diferença significativa entre pelo menos duas amostras, com $p = 0,0295$. O efeito dos provadores apresentou $p = 0,1019$, mostrando que as respostas não variaram significativamente entre as crianças ($p > 0,05$), ou seja, mostraram uma uniformidade em relação à aceitação. Não houve diferença significativa na aceitação entre os grupos de idade ($p = 0,8299$) e sexo ($p = 0,5326$).

Todos os três sabores testados foram aceitos pelas crianças, com médias dos valores hedônicos entre 5 e 6, correspondentes às categorias "Gostei" e "Gostei muito", respectivamente. Através do teste de médias de Tukey, obteve-se uma diferença crítica entre as amostras de 0,6524, sendo assim, apenas os sabores menta e cereja apresentaram diferença estatisticamente significativa na aceitabilidade, sendo menta o mais aceito (Tabela 4).

Tabela 4 - Médias de aceitação atribuídas pelas crianças saudáveis ao veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja.

	Sabores		
	Menta	Morango	Cereja
Aceitação	5,85 a	5,42 ab	5,11 b

Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes entre si pelo Teste de Tukey a $\alpha = 0,05$ (DMS 0,6524)

Fonte: Elaborado pelo autor

No entanto, a média dos valores hedônicos nem sempre representa a opinião da maioria, pois pode ocorrer uma segmentação, ou seja, um grupo pode não ter gostado da amostra e outro ter gostado muito, e quando se calcula a média, ela fica próxima ao valor médio da escala. Assim, para melhor descrição dos resultados, os dados foram pormenorizados por meio de histogramas de frequência dos valores hedônicos atribuídos às amostras, segundo as categorias (Figura 5), e as regiões da escala hedônica, ou seja, região de rejeição ("Detestei" a "não gostei"), indiferença ("Nem gostei, nem desgostei") e aceitação ("Gostei" a "Adorei") (Figura 6).

Com relação aos valores obtidos pelos sabores nas categorias individualmente, menta obteve 42,6% na categoria "Adorei" e apenas 1,6% das respostas na categoria "Detestei", enquanto que cereja obteve 6,6% das respostas na categoria "Detestei" e 23,0% na

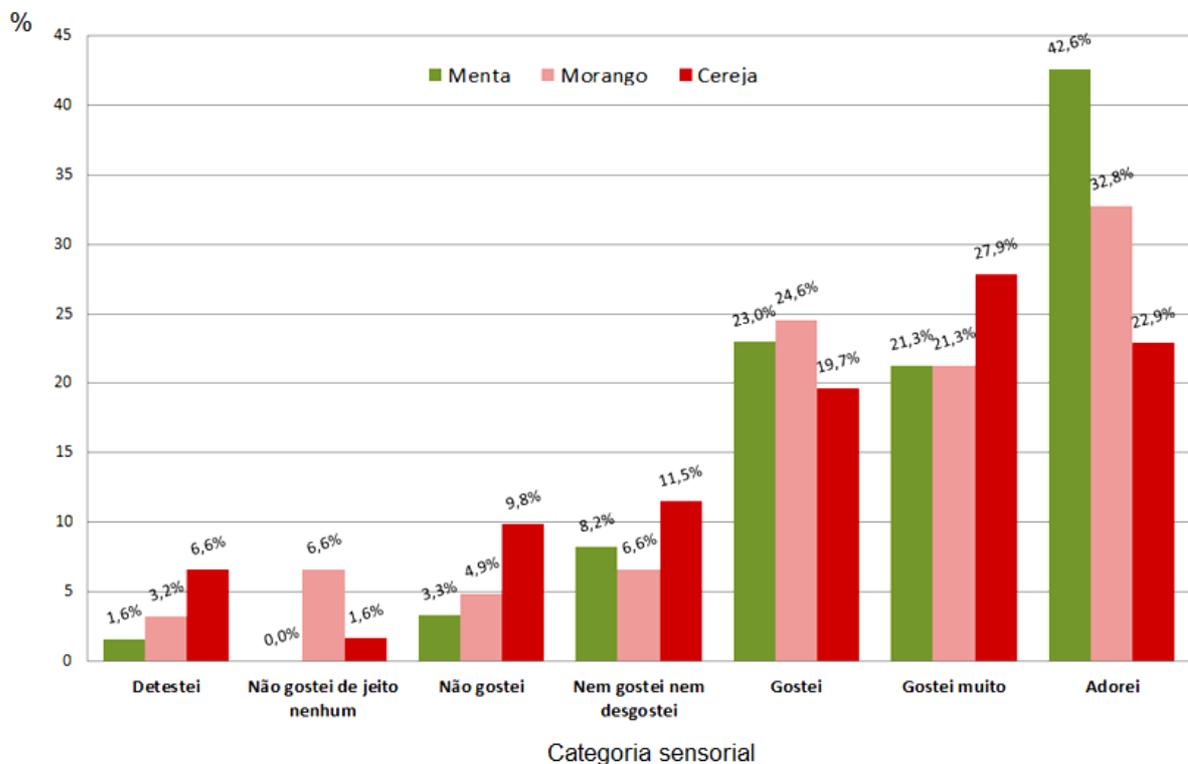
categoria “Adorei” (Figura 5), confirmando a superioridade da aceitação do sabor menta em relação ao sabor cereja.

Quanto às regiões da escala hedônica (Figura 6), o sabor menta obteve 87,0% das respostas na região de aceitação e apenas 4,9% na região de rejeição, enquanto que morango obteve 77,0% e cereja 73,0% de seus valores na região de aceitação, e 14,8% e 18,0%, respectivamente, na região de rejeição, indicando que todos os sabores foram bem aceitos pelas crianças.

O Índice de Aceitabilidade das amostras foi 83,57% para menta, 77,43% para morango, e 73,00% para cereja. Assim, os três sabores foram bem aceitos pelas crianças, sendo menta o mais aceito, e cereja o menos aceito.

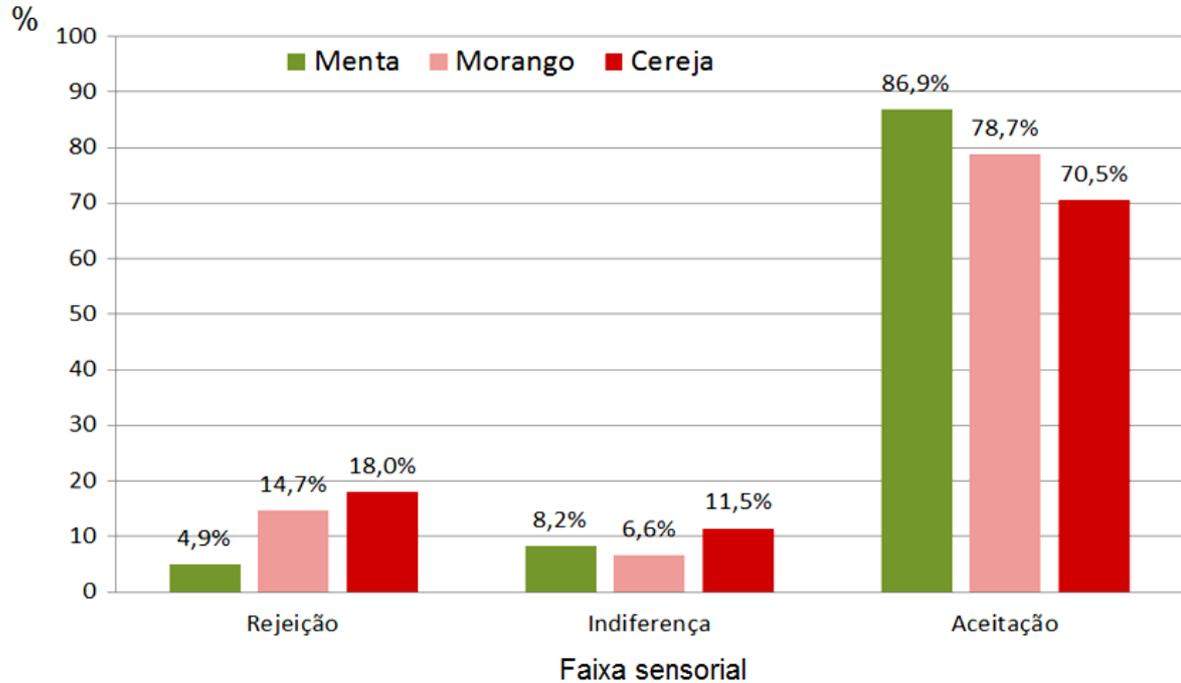
Os dados do teste de aceitação do veículo Gute nos três sabores com as crianças saudáveis foram submetidos à análise multivariada de Componentes Principais (Figura 7) para visualizar as preferências individuais de cada provador.

Figura 5 - Histograma de frequência do teste de aceitação com as crianças saudáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as categorias da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

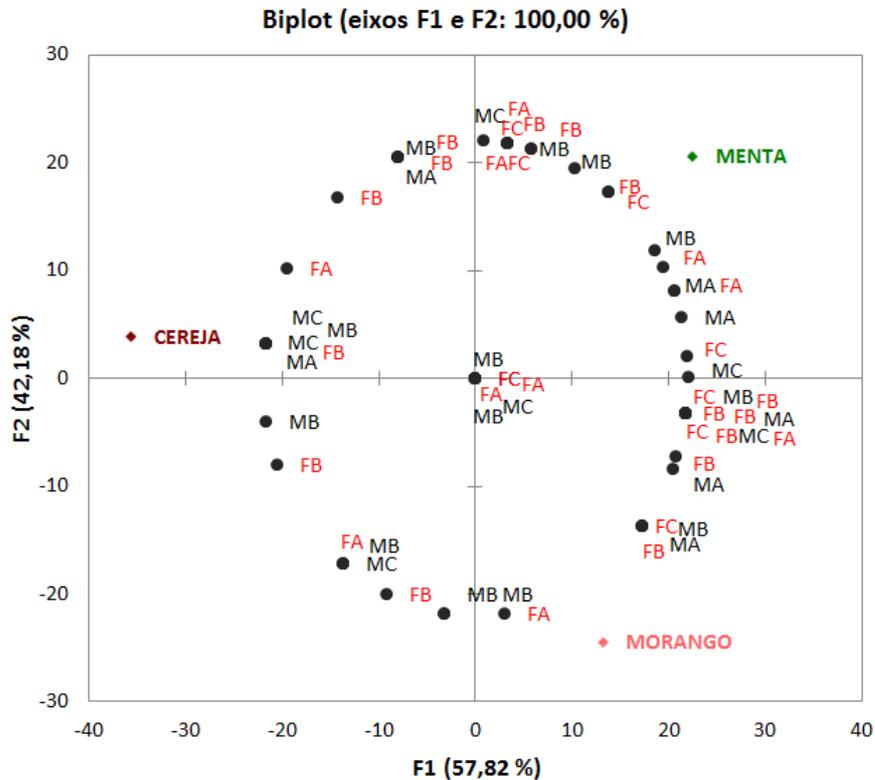
Figura 6 - Histograma de frequência do teste de aceitação com as crianças saudáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as regiões da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

Na análise multivariada de Componentes Principais (Figura 7), cada ponto está associado a uma ou mais crianças, representadas pelas letras M ou F, simbolizando o sexo feminino ou masculino, e pelas letras A, B ou C, simbolizando a faixa etária a que aquela criança pertence. Cada criança se localiza próximo às amostras a que deram maiores valores hedônicos, e quanto mais próximo se encontra de uma amostra (menta, morango ou cereja), maior foi a sua aceitação para ela, em detrimento das mais distantes. Amostras que ocupam regiões semelhantes no gráfico apresentam aceitabilidade semelhante. Dessa forma, observa-se que a maioria das crianças, localizadas no quadrante superior direito do gráfico, aceitou melhor o sabor menta, enquanto que as crianças localizadas no quadrante inferior direito aceitaram melhor o sabor morango, e aquelas do quadrante superior esquerdo aceitaram melhor o sabor cereja. As crianças do centro do gráfico não fizeram diferença entre as amostras, gostando muito ou pouco de todas. Observa-se ainda que crianças de todas as idades e ambos os sexos ficaram bem distribuídas em cada quadrante do gráfico, confirmando os resultados da Anova de que não houve diferença significativa na aceitação entre os grupos de idade ou sexo.

Figura 7 - Análise de Componentes Principais representando a aceitação do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, pelas crianças saudáveis.



F= Feminino; M =masculino; A = 4 a 6; B =7 a 9; C = 10 a 12.

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.3.2 Teste de aceitação com os responsáveis

A análise de variância das respostas dadas pelos responsáveis não mostrou diferença significativa entre as amostras ($p = 0,8262$) com médias em torno de 5, correspondente à categoria "Gostei" (Tabela 5). O efeito dos provadores obteve um $p = 0,0988$, mostrando que as respostas não variaram significativamente entre eles.

Tabela 5 - Médias de aceitação atribuídas pelos responsáveis das crianças saudáveis ao veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja.

	Sabores		
	Menta	Morango	Cereja
Aceitação	4,87 a	5,08 a	5,08 a

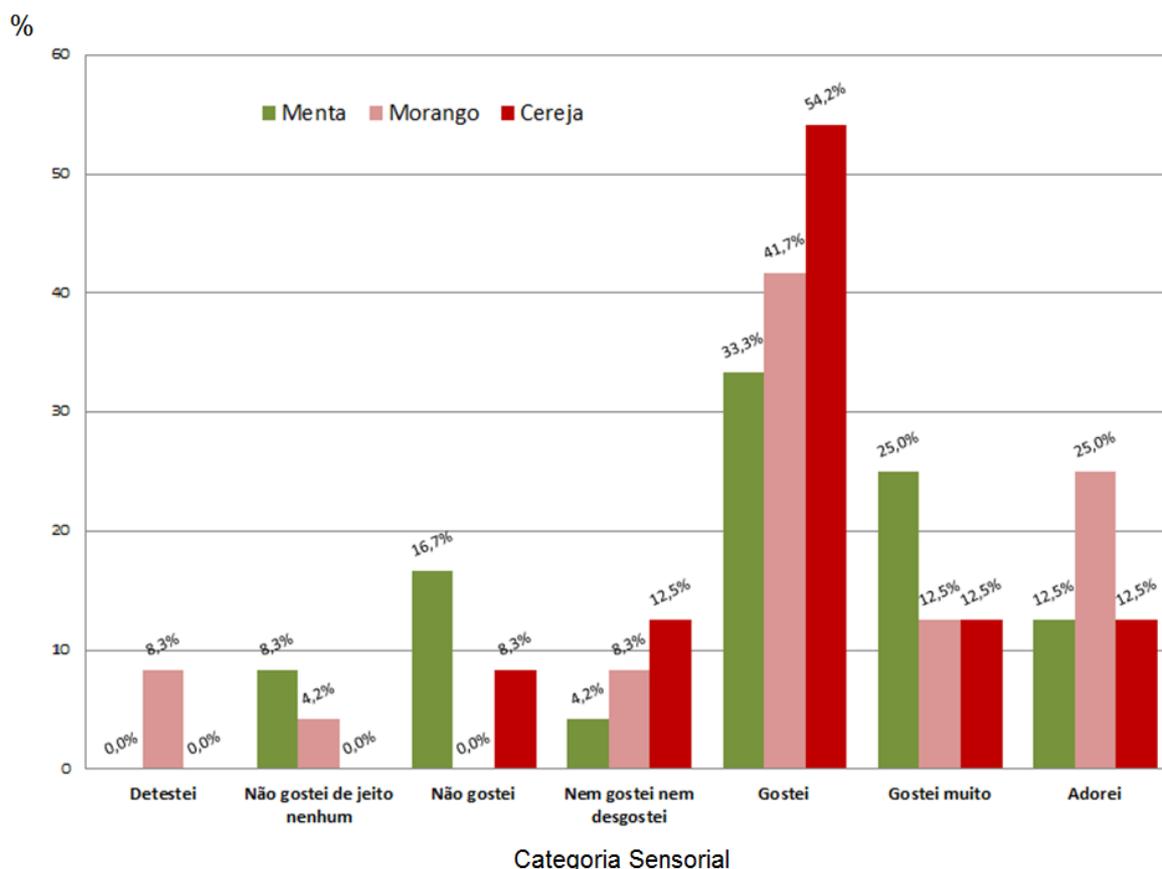
Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes entre si pelo Teste de Tukey a $\alpha=0,05$ (DMS 0,9408)

Fonte: Elaborado pelo autor

Assim como realizado para os resultados das crianças, os dados dos responsáveis também foram apresentados na forma de histogramas de frequência (Figuras 8 e 9). Apesar das médias não terem apresentado diferença significativa, foi possível observar diferenças na distribuição das frequências dos valores atribuídos a cada amostra.

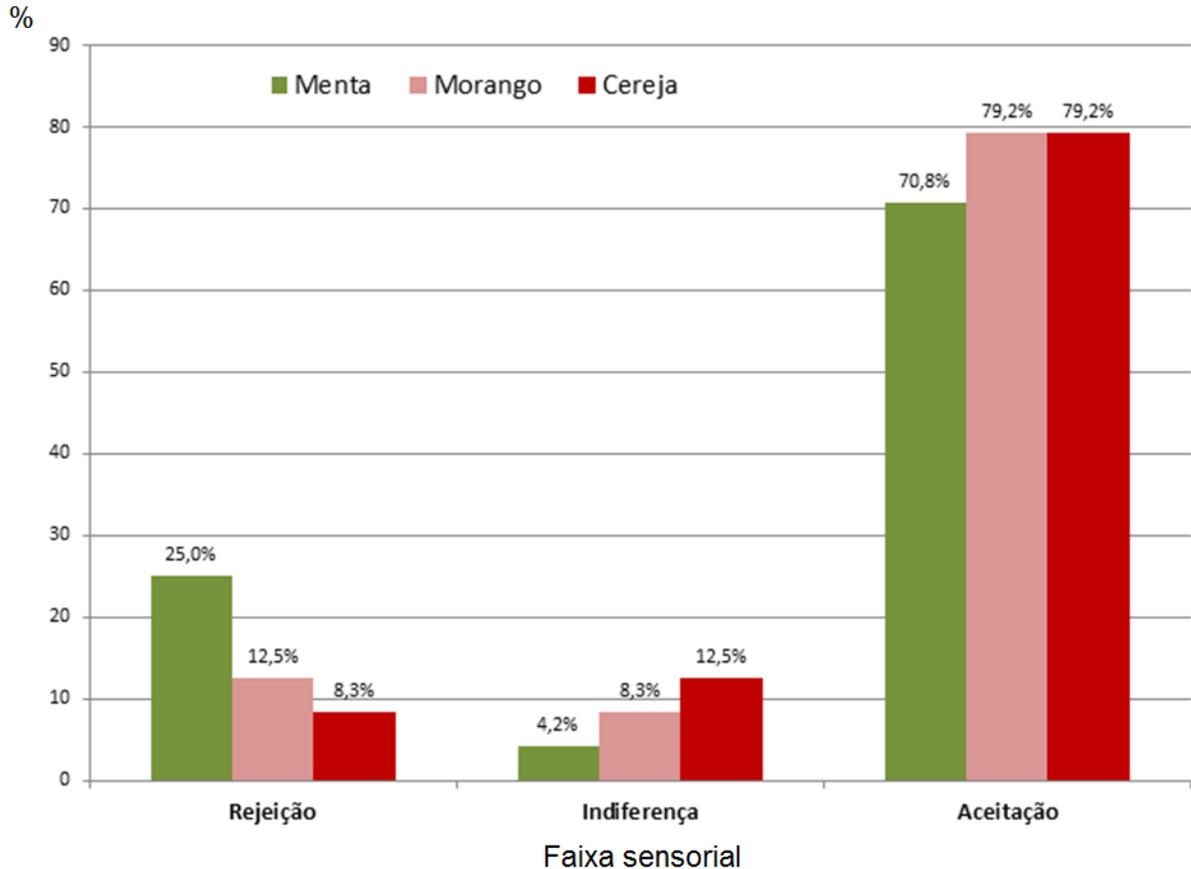
Analisando-se os resultados pelas regiões da escala hedônica (Figura 9), observa-se que os três sabores apresentaram acima de 70% das respostas na região de aceitação, e que os sabores cereja e morango foram igualmente aceitos. O sabor menta foi o menos aceito e apresentou 25,0% de rejeição. O Índice de aceitabilidade das amostras, avaliadas pelos responsáveis, foi 69,57% para menta, 72,57% para morango, e 72,57% para cereja.

Figura 8 - Histograma de frequência do Teste de aceitação com os responsáveis das crianças, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as categorias da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 9 - Histograma de frequência do Teste de aceitação com os responsáveis, do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, segundo as regiões da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados do teste de aceitação do veículo Gute nos três sabores com os responsáveis também foram submetidos à análise multivariada de Componentes Principais (Figura 10). Nesse gráfico, observa-se uma concentração maior de participantes próximos às amostras morango e cereja, que foram as mais aceitas pelos responsáveis, em detrimento da amostra menta, que foi a menos aceita.

5.2.4 Teste de Ordenação-Preferência

Responderam ao teste de preferência 60 das crianças saudáveis e 22 dos responsáveis, pois uma criança não compreendeu o teste e dois responsáveis declararam não saber responder qual sabor gostaram mais e menos. Segundo a tabela elaborada por Newell e Macfarlane, a 5% de probabilidade, a Diferença Mínima Significativa (DMS) entre os totais de ordenação-preferência foi 26 para o teste com as crianças (considerando 3 amostras e 60 respostas), e 16 para o teste com os responsáveis (considerando 3 amostras e 22 respostas).

Conforme apresentado na Tabela 6, os resultados do teste Ordenação-Preferência com as crianças ou com os responsáveis não diferiram significativamente entre os três sabores.

Figura 10 - Análise de Componentes Principais representando a aceitação do veículo Gute nos sabores menta, morango e cereja, pelos responsáveis.

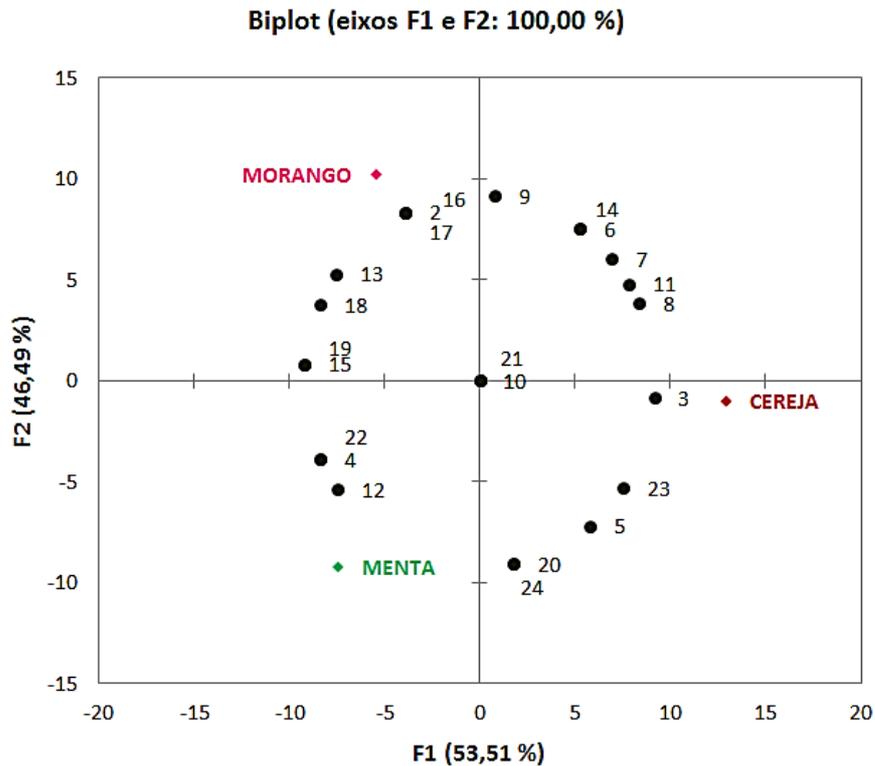


Tabela 6 - Totais de ordenação-preferência, segundo crianças e responsáveis, do veículo Gute nos sabores cereja, menta e morango.

Sabores	Crianças	Responsáveis
Menta	108 a	43 a
Morango	115 a	45 a
Cereja	132 a	45 a
	n=60	n=22
	DMS(5%)=26	DMS(5%)=16

*Totais de ordenação com a mesma letra não são significativamente diferentes entre si a $\alpha=0,05$

Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.5 Sabores preferidos referidos

Com relação à pergunta sobre quais sabores encontrados em alimentos eram preferidos, 38 crianças e 15 responsáveis responderam, uma vez que os demais não souberam ou não quiseram responder. Os participantes podiam citar mais de um sabor. As crianças citaram como sabores preferidos o morango 22 vezes, chocolate 19 e menta, uva e tutti-fruit 3 vezes cada. Também foram citados creme, flocos, framboesa, goiaba, hortelã, iogurte, maçã verde, maracujá, açaí e cajá. Já os responsáveis citaram morango 9 vezes, tutti-fruit 3 vezes, cereja e framboesa 2 vezes e menta 1 vez.

5.3 Análise sensorial em pacientes pediátricos internados

Foram incluídas, nesta etapa da pesquisa, em um período de quatro meses e meio de coleta, um total de 65 crianças, internadas na enfermaria do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, em tratamento pré ou pós-cirúrgico de cardiopatias congênitas. Os testes com Captopril e com Furosemida foram realizados em períodos diferentes, de tal sorte que os grupos de participantes dos dois testes não foram os mesmos, devido à rotatividade de pacientes na enfermaria. Contudo, cinco pacientes participaram de ambos os testes, ou porque permaneceram internados por um período maior que quatro meses, ou porque foram readmitidos.

Com relação às doenças e condições apresentadas pelos pacientes, as cardiopatias congênitas mais frequentes foram comunicação interventricular (CIV), com 26,2% dos pacientes acometidos; comunicação interarterial (CIA), com 16,9%; defeito de septo atrioventricular total (DSAV-T), com 15,4%; permeabilidade do canal arterial (PCA), com 12,3%; e tetralogia de Fallot, com 12,3% (Tabela 7).

Tabela 7 - Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Captopril e Furosemida com o veículo Gute.

Doença ou condição	Frequência absoluta	Porcentagem de pacientes acometidos (n=65)
Comunicação interventricular	17	26,2
Comunicação interarterial	11	16,9
Síndrome de Down	11	16,9
Defeito de septo atrioventricular total	10	15,4
Permeabilidade do canal arterial	8	12,3
Tetralogia de Fallot	8	12,3
Estenose pulmonar valvar	6	9,2
Insuficiência cardíaca congestiva	6	9,2
Derrame pleural; Forame oval patente; Hipertensão arterial pulmonar; Miocardiopatia dilatada; Transposição das grandes artérias	3 (cada)	4,6 (cada)
Atresia pulmonar; Bloqueio atrioventricular total; Defeito do septo ventricular; Disfunção ventricular; Doença vascular do enxerto; Drenagem anômala total de veias pulmonares	2 (cada)	3,1 (cada)
Aneurisma sacular do ventrículo esquerdo; Arritmia cardíaca não especificada; Cardiopatia congênita complexa; Disfunção cardíaca não especificada; Estenose valvar mitral; Flutter atrial; Hipotireoidismo; Insuficiência mitral; Interrupção do arco aórtico; Malformação congênita não especificada da valva tricúspide; Pneumonia; Síndrome bradicardia-taquicardia; Síndrome do coração esquerdo; hipoplásico; Síndrome do coração direito hipoplásico; Truncus arteriosus tipo I	1 (cada)	1,5 (cada)

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3.1 Testes com as suspensões de Captopril

5.3.1.1 Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo 34 pacientes com prescrição de Captopril na forma de suspensão oral extemporânea. No total, foram recrutados 35 pacientes, mas um paciente saiu de alta antes de iniciar a medicação com Captopril. Destes, 38,2 % (13) eram do sexo feminino e 61,8% (21) eram do sexo masculino. A idade variou de 2 a 50 meses (aproximadamente quatro anos), com média de 15,9 meses, mediana de 9,2 e desvio padrão 14,7. A média de idade dos participantes do sexo feminino foi de 13,2 meses, e dos participantes do sexo masculino foi de 17,5 meses. Os pacientes foram divididos em quatro

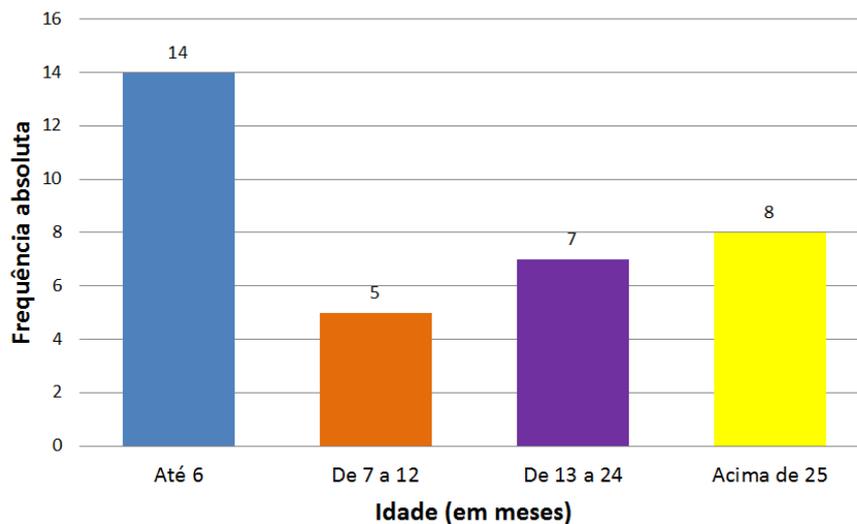
grupos etários e a distribuição de frequência em cada grupo está representada na Figura 11. A maioria tinha até seis meses de idade, e apenas dois pacientes eram maiores de quatro anos (48 meses).

Quanto ao tempo de internação dos pacientes até o último dia de participação na pesquisa, cuja distribuição de frequência é apresentada na Figura 12, a maioria teve até sete dias de internação, mas alguns pacientes estavam internados a mais de 30 dias no momento do teste e um paciente estava a mais de cinco meses internado.

O peso corporal dos pacientes tendeu a estar abaixo do peso mínimo recomendado para as respectivas idades (MARCONDES *et al.*, 2002), conforme representado na Figura 13, no qual se verifica que a linha de tendência central dos valores dos pacientes (linha contínua) está abaixo da linha de tendência central dos valores ideais (linha pontilhada).

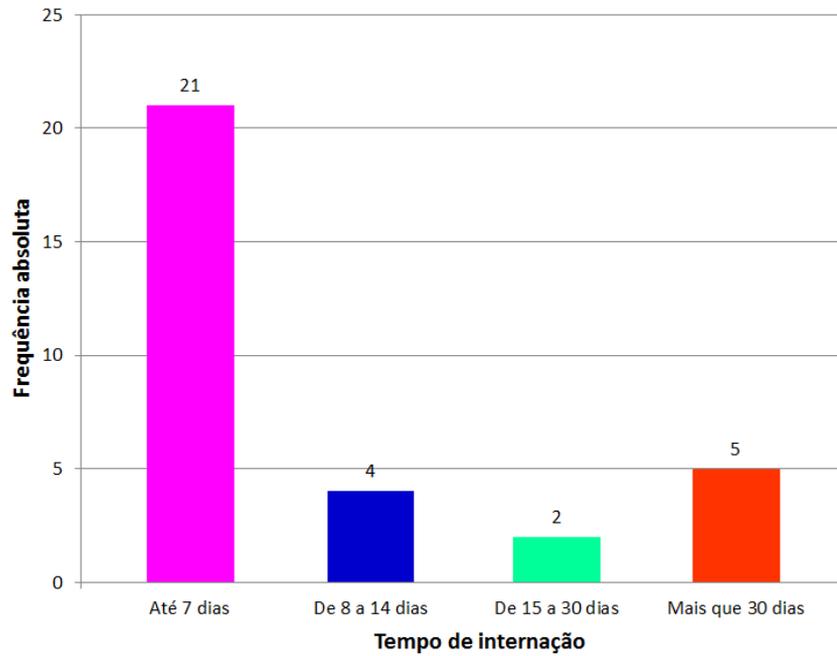
As doenças e condições apresentadas pelos pacientes que participaram dos testes com as suspensões de Captopril estão relacionadas na Tabela 8. No momento dos testes, 70,6% dos pacientes já tinham realizado pelo menos um procedimento cirúrgico para correção de cardiopatias congênitas.

Figura 11 - Histograma de frequência das idades (em meses) dos pacientes que participaram dos testes com Captopril, por grupo etário.



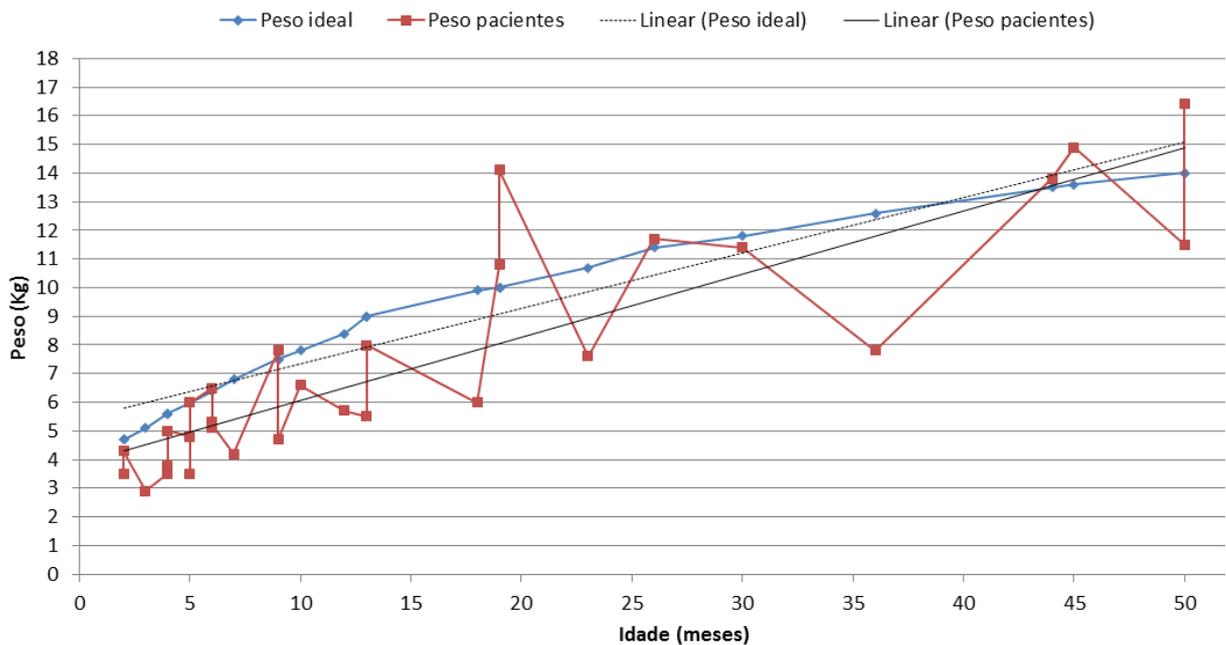
Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 12 - Histograma de frequência do tempo de internação dos pacientes pediátricos até o último dia de participação nos testes com Captopril.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 13 - Valores do peso corporal dos pacientes participantes dos testes com Captopril, segundo a idade, em comparação com peso mínimo de referência utilizado.



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 8 - Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Captopril com o veículo Gute.

Doença ou condição	Frequência absoluta	Porcentagem de pacientes acometidos (n=34)
Comunicação interventricular	11	32,4
Defeito de septo atrioventricular total	9	26,5
Síndrome de Down	8	23,5
Comunicação interarterial	7	20,6
Estenose pulmonar valvar	4	11,8
Insuficiência cardíaca congestiva	4	11,8
Tetralogia de Fallot	4	11,8
Coarctação da aorta	3	8,8
Hipertensão arterial pulmonar	3	8,8
Bloqueio atrioventricular total; Defeito do septo ventricular; Derrame pleural; Disfunção ventricular; Doença Vascular do Enxerto; Foramen oval patente; Permeabilidade do canal arterial; Transposição das grandes artérias;	2 (cada)	5,9 (cada)
Drenagem anômala total de veias pulmonares; Hipotireoidismo; Insuficiência mitral; Síndrome bradicardia-taquicardia; Truncus arteriosus tipo I	1 (cada)	2,9 (cada)

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3.1.2 Teste de aceitação de suspensões de Captopril com o veículo Gute

A Tabela 9 apresenta os resultados da Análise de Variância (Anova) das respostas dadas pelos responsáveis (cuidadores) nos testes de aceitação das suspensões de Captopril a 1,25 mg/mL nos sabores morango, menta e neutro, administradas a 34 pacientes pediátricos. Não foi observada diferença significativa para nenhum dos efeitos estudados (amostra, faixa etária e sexo). As interações (Amostra x Faixa etária e Amostra x Sexo) também não foram significantes, indicando que tanto os grupos etários, quanto meninos e meninas apresentaram consenso em relação às médias de aceitação entre as três amostras.

Observou-se ainda que os três sabores testados obtiveram médias dos valores hedônicos entre 4 e 5 (Tabela 12), correspondentes às categorias "Não gostei nem desgostei" (indiferença) e "Gostei", respectivamente.

Tabela 9 - Análise de variância dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.

Fonte de variação	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	P valor
Amostra	2	2,744312	0,97	0,3852
Faixa etária	3	4,274492	1,50	0,2200
Sexo	1	0,638245	0,22	0,6369
Amostra x Faixa etária	6	0,365848	0,13	0,9924
Amostra x Sexo	2	0,654291	0,23	0,7949

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 100 - Médias dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.

	Sabores		
	Neutro	Menta	Morango
Aceitação	4,81a	4,28a	4,69a

Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes entre si ($p > 0,05$)

Fonte: Elaborado pelo autor

Para melhor visualização dos resultados, os dados foram pormenorizados por meio de histogramas de frequência dos valores atribuídos às amostras, segundo as categorias e as regiões da escala hedônica.

Com relação às categorias (Figura 14), apesar de não ter sido detectada diferença significativa entre as médias, foi possível observar pequenas diferenças na distribuição das frequências dos valores hedônicos. O sabor morango obteve 44,8% das respostas na categoria "Gostei" e nenhuma resposta na categoria "Detestei". O sabor neutro recebeu 24,8% das respostas na categoria "Não gostei nem desgostei", 18,6% das respostas na categoria "Gostei" e 21,7% na categoria "Adorei". Já para menta, as respostas se dividiram em tender para as categorias "Não gostei" e "Gostei", indicando uma segmentação, o que fez sua média ficar em torno de 4. Contudo, menta teve mais respostas nas categorias "Detestei", "Não gostei de jeito nenhum" e, principalmente "Não gostei" (21,0%) que os demais sabores.

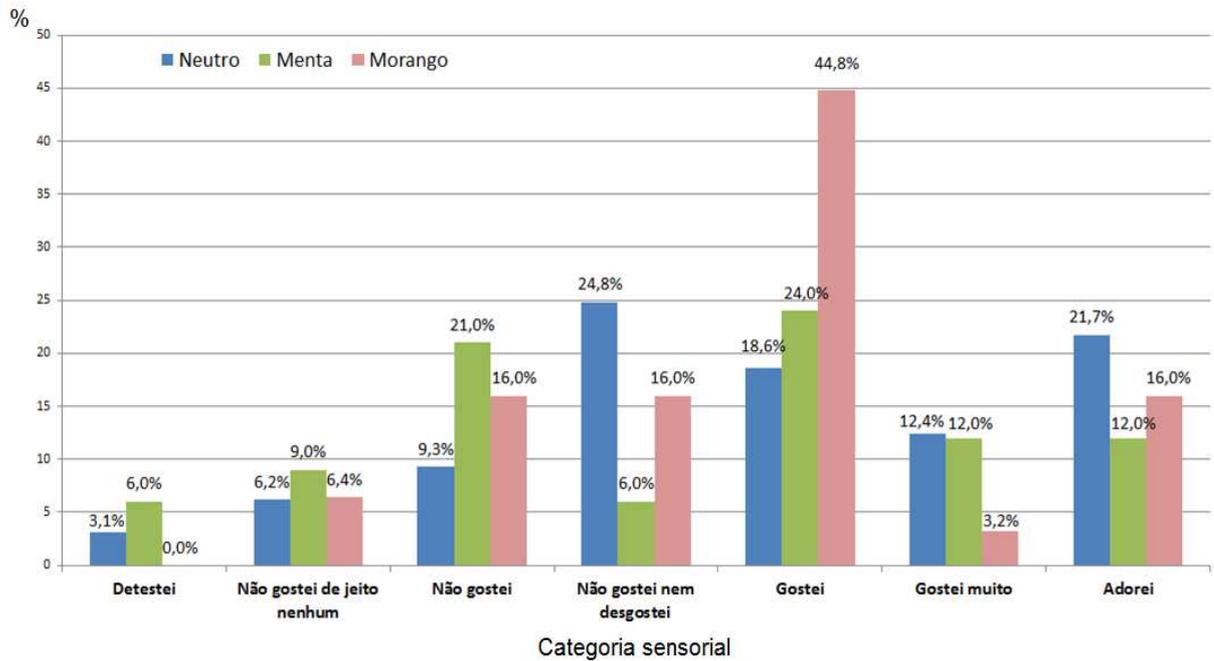
Analisando-se as respostas por regiões da escala (Figura 15), observou-se que nenhum dos sabores alcançou 70% das respostas na região de aceitação. Contudo, menta recebeu 36,0% das respostas na região de rejeição, enquanto que morango apenas 22,4% e neutro apenas 18,6%. O sabor neutro recebeu 24,8% das respostas na região de indiferença e 52,7% na região de aceitação. O sabor morango recebeu 16,0% na região de indiferença, e foi o que mais recebeu respostas na região de aceitação (64,0%).

O Índice de aceitabilidade das amostras foi 61,14% para menta, 67,00% para morango, e 68,71% para neutro.

Os valores hedônicos atribuídos às formulações de Captopril pelos pacientes que provaram todos os sabores (n=26) foram submetidos à análise multivariada de Componentes Principais (Figura 16) para visualização das preferências individuais de cada provador.

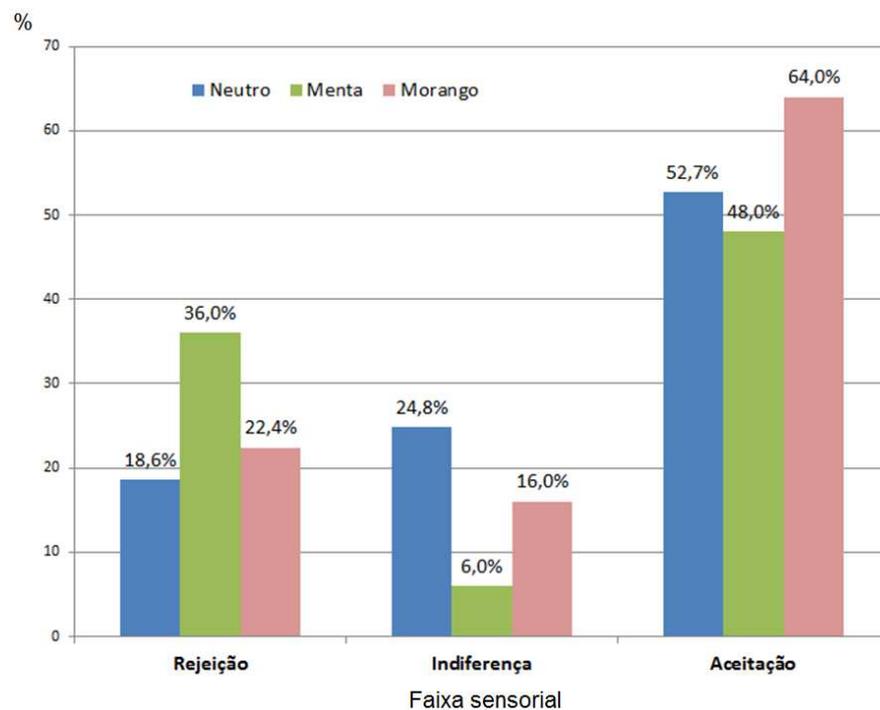
Na análise multivariada de Componentes Principais (Figura 16), cada ponto está associado a um ou mais provadores, representados pelas letras F ou M, simbolizando os sexos feminino ou masculino, e pelas letras A, B, C ou D, correspondendo às faixas etárias dos provadores. Observa-se uma concentração maior de provadores localizados no quadrante inferior direito do gráfico, que aceitaram melhor a amostra morango, oposto à localização da amostra menta, o que significa que mais provadores classificaram menta como a amostra menos aceita. Os provadores localizados no quadrante superior direito aceitaram melhor a amostra neutro. Os provadores no centro do gráfico não fizeram diferença entre as amostras, gostando muito ou pouco de todas. Apesar de a análise de variância não ter detectado diferença significativa entre as médias de aceitação, por sexo, observa-se na Figura 16 que as meninas se concentraram mais próximas à amostra neutro. Não foi observada uma preferência por determinado sabor pelas crianças de diferentes faixas etárias, confirmando o resultado da análise de variância.

Figura 14 - Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, segundo as categorias da escala hedônica.



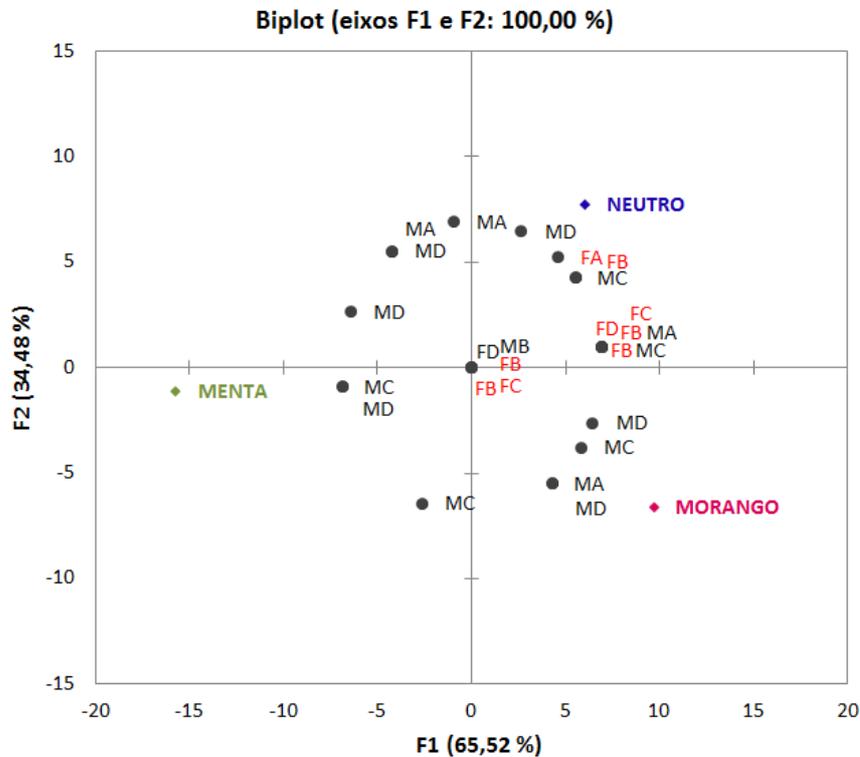
Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 15 - Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril, segundo as regiões da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 16 - Análise de Componentes Principais representando a aceitação das suspensões de Captopril.



F= Feminino; M =masculino; A = até 5 meses; B = de 6 a 12 meses; C = de 13 a 24 meses; D = acima de 24 meses

Fonte: Elaborado pelo autor

O estado clínico dos pacientes, divididos em Estáveis e Não estáveis, mostrou diferença entre as médias dos valores hedônicos de aceitação quando os dois grupos foram comparados através do Teste t de Student, com $p = 0,0053$, tendo o grupo dos Não Estáveis ficado com uma média maior (5,0) do que o grupo do estáveis (4,1).

O grupo de pacientes que tinham realizado procedimento cirúrgico antes do teste obteve média dos valores hedônicos 4,4, enquanto que o grupo dos que ainda aguardavam cirurgia obteve média 5,1, valores que diferiram significativamente no Teste t com $p = 0,0287$.

A Tabela 11 apresenta os coeficientes de correlação linear de Pearson das relações entre as regiões da escala hedônica (Aceitação, Indiferença ou Rejeição) e a reação observada pela pesquisadora (Reação Positiva, Sem Reação ou Reação Negativa), e atribuídos aos sabores nos testes realizados com as suspensões de Captopril. Nessa tabela pode-se constatar que a observação da pesquisadora (Reação) teve correlação moderada com as regiões da escala hedônica.

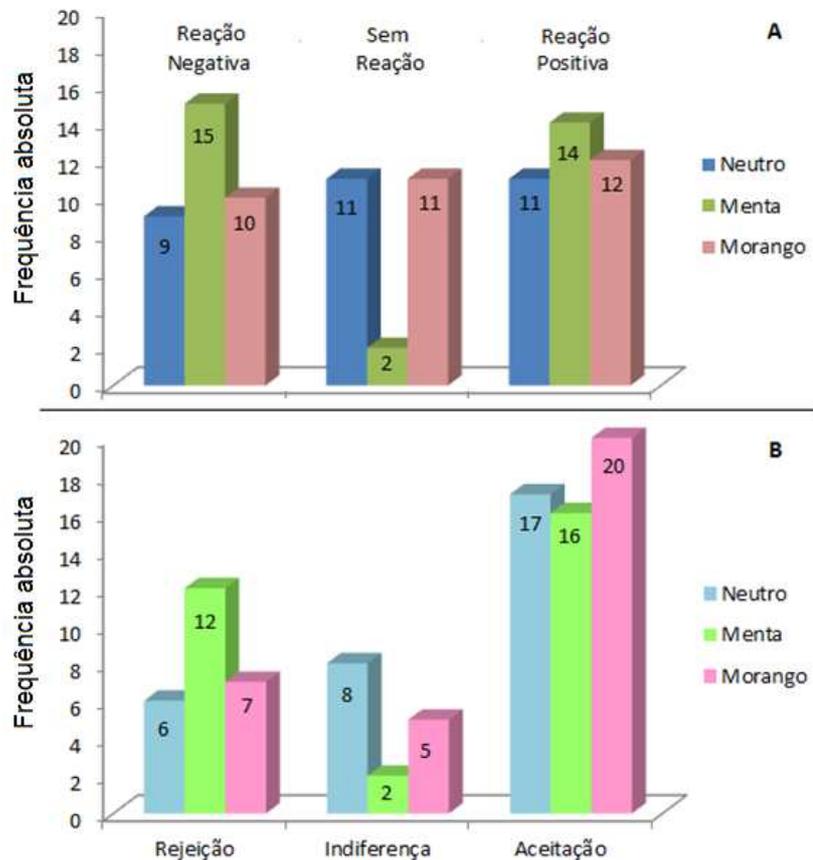
A Figura 17 mostra que as distribuições de frequência das observações da pesquisadora e das regiões da escala hedônica, atribuídas às amostras de suspensões de Captopril, apresentaram comportamentos semelhantes, ilustrando a correlação entre essas duas variáveis.

Tabela 111 - Coeficientes de correlação linear de Pearson das relações entre os valores das regiões da escala hedônica e da reação observada pela pesquisadora nos testes realizados com as três amostras de suspensão de Captopril.

	Reação	Região da escala
Reação	1	0,42249 p<0,0001
Região da escala		1

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 17 - Histograma de frequência absoluta dos valores hedônicos segundo as regiões da escala hedônica (A), e das observações da reação dos pacientes (B), atribuídos aos sabores das suspensões de Captopril.



Fonte: Elaborado pelo autor

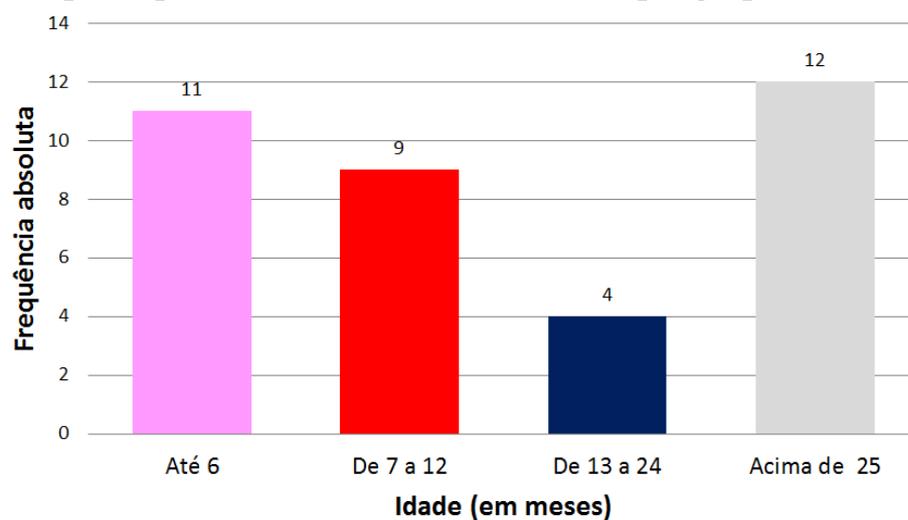
5.3.2 Testes com suspensões de Furosemida

5.3.2.1 Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo 36 pacientes com prescrição de Furosemida na forma de suspensão oral extemporânea. Foram captados 41 pacientes, mas 5 saíram por motivo de alta hospitalar ou suspensão do medicamento. Dos 36 participantes, 69,4 % (25) eram do sexo feminino e 30,6% (11) eram do sexo masculino. A idade variou de 1 a 66 meses (aproximadamente cinco anos), com média de 18,0 meses, mediana de 8,0 e desvio padrão 17,9. A média de idade dos participantes do sexo feminino foi de 18,4 meses, e dos participantes do sexo masculino foi de 17,2 meses. Os pacientes foram divididos em quatro grupos etários e a distribuição de frequência dos pacientes em cada grupo está representada na Figura 18. Um terço dos pacientes tinham mais de 25 meses de idade, mas apenas três pacientes eram maiores de quatro anos (48 meses). Aproximadamente um terço tinha até seis meses de idade.

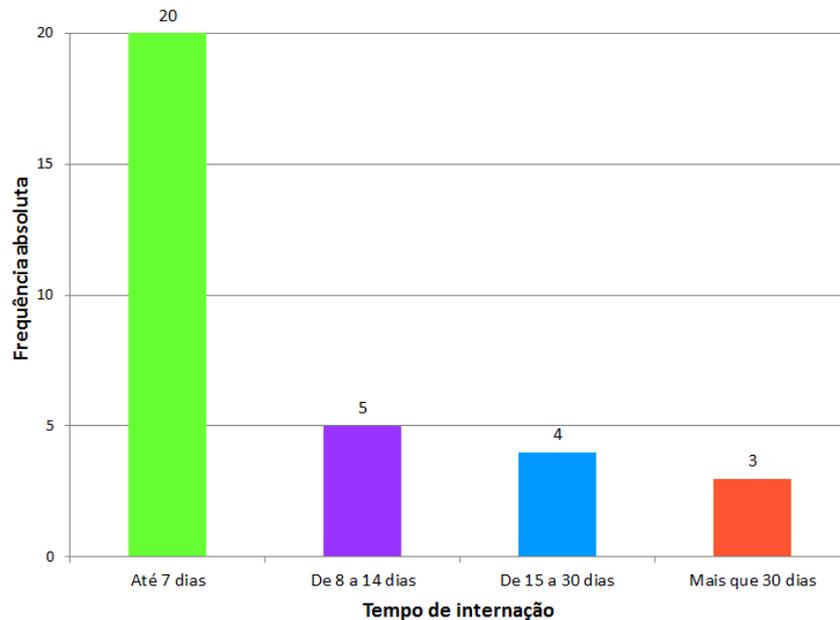
Quanto ao tempo de internação dos pacientes até o último dia de participação na pesquisa, cuja distribuição de frequência é apresentada na Figura 19, a maioria teve até sete dias de internação, mas alguns pacientes estavam internados há mais de 30 dias no momento do teste e um paciente estava há mais de cinco meses internado.

Figura 18 - Histograma de frequência das idades (em meses) dos pacientes que participaram dos testes com Furosemida, por grupo etário.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 19 - Histograma de frequência do tempo de internação dos pacientes até o último dia de participação nos testes com Furosemida.

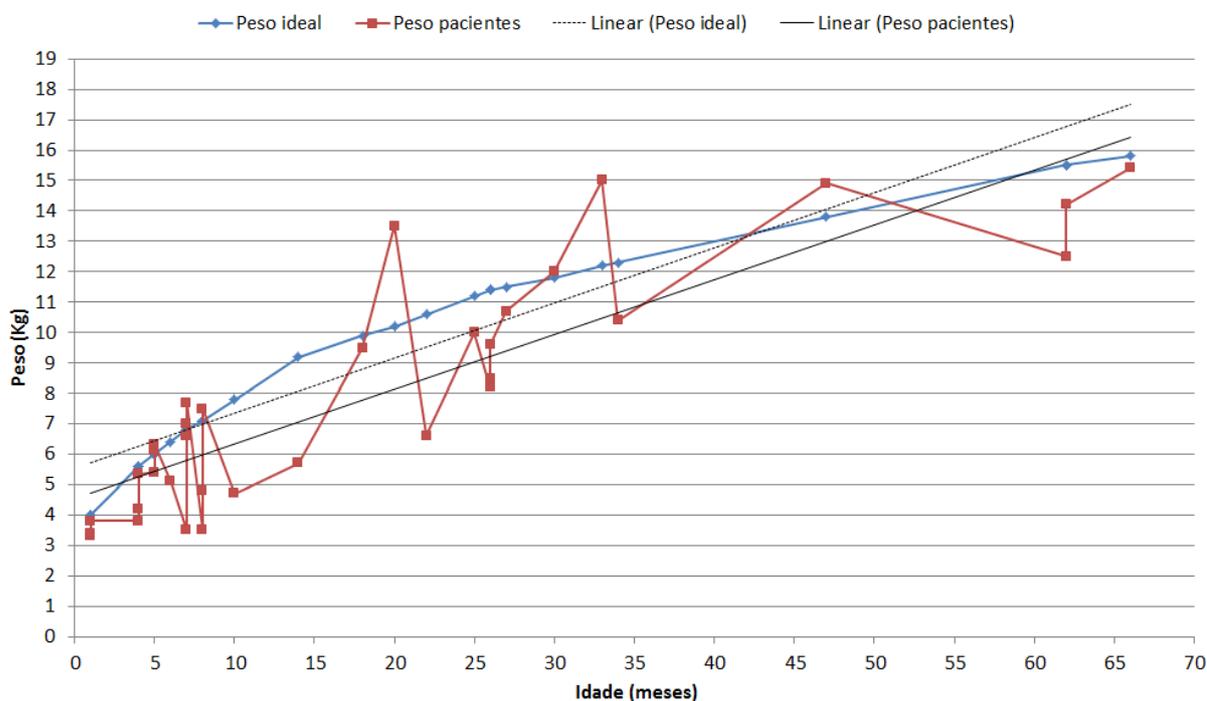


Fonte: Elaborado pelo autor

O peso corporal dos pacientes tendeu a estar abaixo do peso mínimo recomendado para as respectivas idades (MARCONDES *et al.*, 2002), conforme representado na Figura 20, onde se verifica que a linha de tendência central dos valores dos pacientes (linha contínua) está abaixo da linha de tendência central dos valores ideais (linha pontilhada).

As doenças e condições apresentadas pelos pacientes que participaram dos testes com as suspensões de Furosemida estão relacionadas na Tabela 14. No momento dos testes, 72,2% dos pacientes já tinham realizado pelo menos um procedimento cirúrgico para correção de cardiopatias congênitas.

Figura 20 - Valores do peso corporal dos pacientes participantes dos testes com Furosemida, segundo a idade, em comparação com peso mínimo de referência utilizado.



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 12 - Doenças e condições médicas dos pacientes pediátricos incluídos no estudo da aceitabilidade de suspensões de Furosemida com o veículo Gute.

Doença ou condição	Frequência absoluta	Porcentagem de pacientes acometidos (n=36)
Comunicação interventricular	6	16,7
Permeabilidade do canal arterial	6	16,7
Comunicação interarterial	4	11,1
Síndrome de Down	4	11,1
Tetralogia de Fallot	4	11,1
Defeito de septo Atrioventricular total	3	8,3
Miocardiopatia dilatada	3	8,3
Atresia pulmonar; Coarctação da aorta; Drenagem anômala total de veias pulmonares; Estenose pulmonar valvar; Insuficiência cardíaca congestiva	2 (cada)	5,6 (cada)
Aneurisma sacular do ventrículo esquerdo; Arritmia cardíaca não especificada; Cardiopatia congênita complexa; Derrame pleural; Disfunção cardíaca; Estenose valvar mitral; Flutter atrial; Foramen oval patente; Insuficiência mitral; Interrupção do arco aórtico; Malformação congênita não especificada da valva tricúspide; Pneumonia; Síndrome do coração esquerdo hipoplásico; Síndrome do coração direito hipoplásico; Transposição das grandes artérias; Truncus arteriosus tipo I	1 (cada)	2,8 (cada)

Fonte: Elaborado pelo autor

5.3.2.2 Teste de aceitação de suspensões de Furosemida com o veículo Gute

A Tabela 15 apresenta os resultados da Análise de variância (ANOVA) das respostas dadas pelos responsáveis nos testes de aceitação das suspensões de Furosemida a 4,0 mg/mL, nos sabores morango, menta e neutro, administradas a 36 pacientes pediátricos. Não foi observada diferença significativa para os efeitos estudados Amostra e Faixa etária, mas sim para o Sexo, com $p = 0,0174$. As interações também não foram significativas, indicando que tanto os grupos etários quanto os sexos apresentaram consenso em relação às médias de aceitação entre as três amostras. Mesmo assim, as interações foram desdobradas (Tabelas 16 e 17).

Tabela 133 - Análise de variância dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.

Fonte de variação	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	P valor
Amostra	2	4,555538	2,14	0,1253
Faixa etária	3	3,322578	1,56	0,2066
Sexo	1	12,621666	5,92	0,0174
Amostra x Faixa etária	6	0,466829	0,22	0,9695
Amostra x Sexo	2	0,843576	0,40	0,6746

Fonte: Elaborado pelo autor

Observou-se ainda que os três sabores testados obtiveram médias dos valores hedônicos entre 4 e 5 (Tabela 18), correspondentes às categorias "Não gostei nem desgostei" (indiferença) e "Gostei", respectivamente .

Tabela 144 - Médias dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, de acordo com a interpretação dos responsáveis pelos pacientes pediátricos.

	Sabores		
	Neutro	Menta	Morango
Aceitação	5,10a	4,34 a	5,03 a

Médias com a mesma letra não são significativamente diferentes entre si ($p > 0,05$)

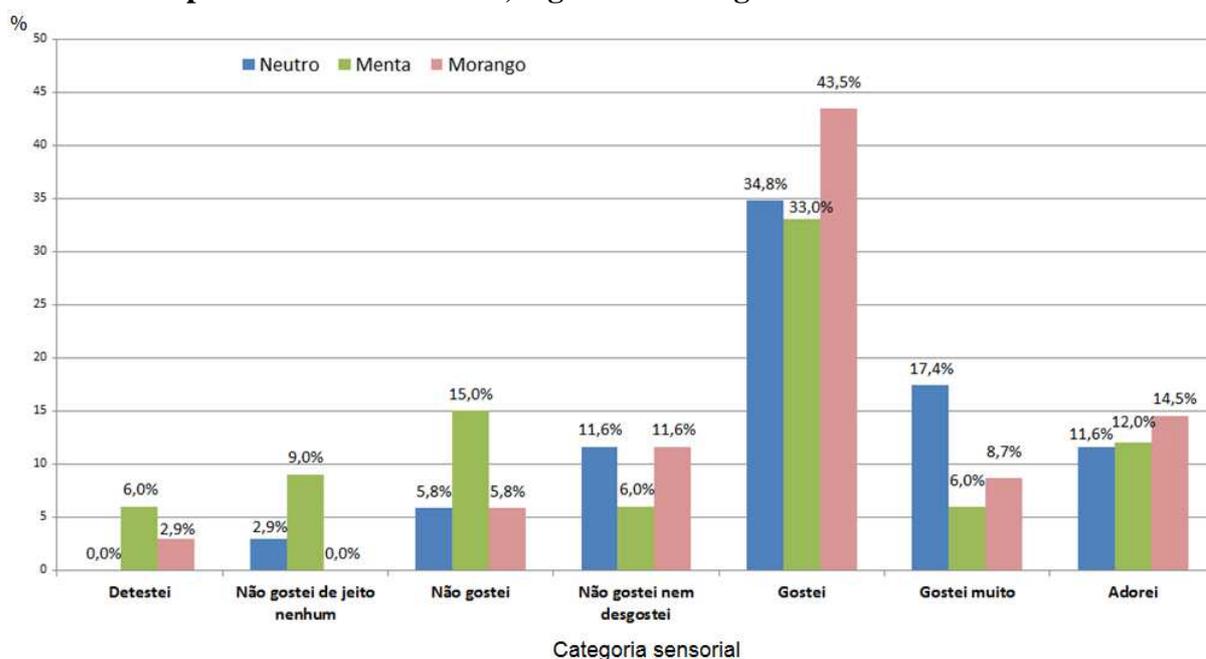
Fonte: Elaborado pelo autor

Com relação às categorias individualmente (Figura 21), apesar de não ter sido detectada diferença significativa entre as médias, foi possível observar pequenas diferenças na distribuição das frequências. Morango obteve 43,5% na categoria "Gostei", recebeu mais respostas na categoria "Adorei" (14,5%) que as demais amostras e não recebeu nenhuma resposta na categoria "Não gostei de jeito nenhum". A distribuição das respostas para neutro tendeu para a categoria "Gostei" e recebeu mais respostas na categoria "Gostei muito" (17,4%) que as demais, o que fez sua média de aceitação aumentar. Menta teve mais respostas nas categorias "Detestei", "Não gostei de jeito nenhum" e "Não gostei" que os demais sabores.

Analisando-se as respostas por regiões da escala hedônica (Figura 22), observou-se que nenhum dos sabores alcançou 70% das respostas na região de aceitação. Contudo, menta recebeu 30,0% das respostas na região de rejeição, enquanto que os demais sabores apenas 8,7%. Na região de aceitação, neutro recebeu 63,8% das respostas, enquanto morango recebeu 66,7%. Na região de indiferença, morango e neutro receberam 11,6% das respostas.

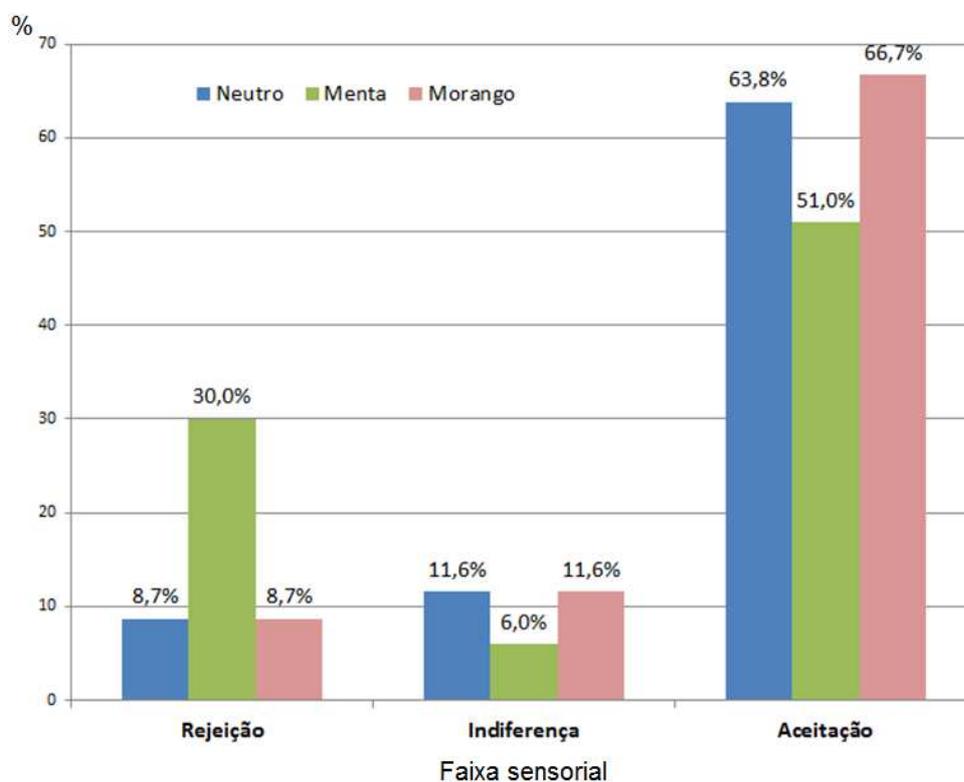
O Índice de aceitabilidade das amostras foi 62,00% para menta, 71,85% para morango, e 72,86% para neutro. Assim, apenas os sabores neutro e morango foram aceitos.

Figura 21 - Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, segundo as categorias da escala hedônica.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 22 - Histograma de frequência dos valores hedônicos atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida, segundo as regiões da escala hedônica.

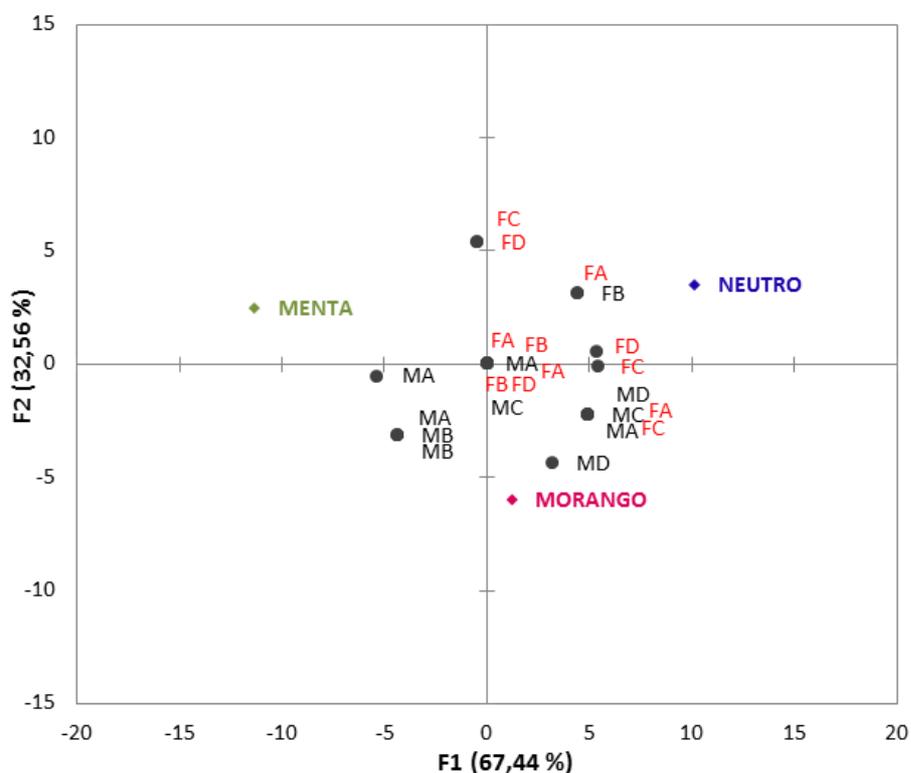


Fonte: Elaborado pelo autor

Os valores hedônicos atribuídos às formulações de Furosemida pelos pacientes que provaram todos os sabores (n=23) foram submetidos à análise multivariada de Componentes Principais (Figura 23) para visualização das preferências individuais de cada provador. Cada ponto está associado a um ou mais provadores, representados pelas letras F ou M, simbolizando os sexos feminino ou masculino, e pelas letras A, B, C ou D, simbolizando a faixa etária a que aquele provador pertence.

Observa-se uma concentração maior de provadores do lado direito do gráfico, mais próximos das amostras morango e neutro, sendo estas classificadas como mais aceitas, e opostas à localização da amostra menta (o que significa que mais provadores classificaram essa amostra como a menos aceita). Também se observa uma concentração de provadores no centro do gráfico, que não fizeram diferença entre as amostras, gostando muito ou pouco de todas.

Figura 23 - Análise de Componentes Principais representando a aceitação das suspensões de Furosemida.
Biplot (eixos F1 e F2: 100,00 %)



Fonte: Elaborado pelo autor

Os grupos de pacientes “Estáveis” e “Não estáveis” não apresentaram médias dos valores hedônicos estatisticamente diferentes, ao serem comparadas através do Teste t. Os pacientes que tinham realizado procedimento cirúrgico e os que ainda aguardavam cirurgia também não tiveram médias dos valores hedônicos de aceitação diferentes estatisticamente.

A Tabela 19 apresenta os coeficientes de correlação linear de Pearson das relações entre as categorias da escala hedônica, as regiões da escala hedônica (Aceitação, Indiferença ou Rejeição) e a reação observada pela pesquisadora (Reação Positiva, Sem Reação ou Reação Negativa), atribuídos aos três sabores das suspensões de Furosemida. Nessa tabela pode-se observar que houve forte correlação positiva significativa entre as categorias da escala hedônica facial (EHF) e as regiões da escala hedônica. Já a observação da pesquisadora (Reação) não apresentou correlação com a EHF, nem com as regiões da escala hedônica.

Na Figura 24, as distribuições de frequência da observação da pesquisadora (Reação) e das regiões da escala hedônica, atribuídas às amostras das suspensões de Furosemida, ilustram o que foi mostrado na Tabela 19, uma vez que o comportamento das

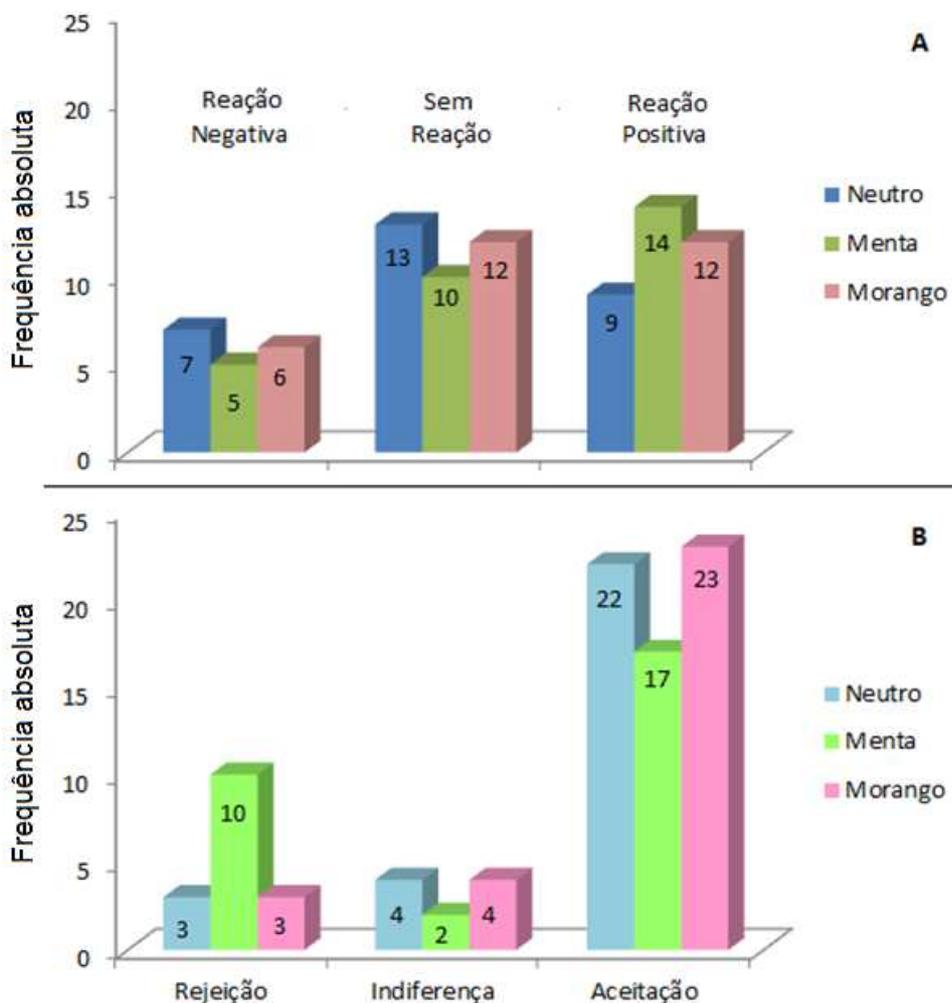
duas distribuições não foi semelhante, ou seja, não houve correlação entre essas duas variáveis.

Tabela 155 - Coeficientes de correlação linear de Pearson das relações entre os valores das regiões da escala hedônica e da reação observada pela pesquisadora nos testes realizados com as três amostras de suspensão de Furosemida.

	Reação	Região da escala
Reação	1	0,15666 p 0,1450
Região da escala		1

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 24 - Histograma de frequência absoluta dos valores hedônicos segundo as regiões da escala hedônica (A), e das observações da reação dos pacientes (B), atribuídos aos sabores das suspensões de Furosemida.



Fonte: Elaborado pelo autor

6 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo principal avaliar a aceitabilidade de formulações extemporâneas de Captopril e Furosemida preparadas com o veículo Gute administradas a pacientes pediátricos. Para tanto foi necessário conhecer, por meio de testes de bancada em adultos, a efetividade do mascaramento do sabor desagradável dos ativos pela adição de flavorizantes ao veículo e escolher o flavorizante mais efetivo, testar o veículo sem fármaco em crianças e adultos saudáveis e, finalmente, testar as suspensões extemporâneas de Captopril e Furosemida em pacientes pediátricos internados. Com esse objetivo, foram usados distintos métodos de análise sensorial, sendo que na avaliação das suspensões em pacientes, a observação da pesquisadora da administração das formulações foi comparada com o teste de aceitação realizado por meio do responsável pelo paciente.

Com relação ao mascaramento do sabor amargo do Captopril e da Furosemida pela adição de flavorizantes às suspensões, testado em voluntários adultos, houve diferença significativa entre as preparações com e sem flavorizantes, mas não entre os diferentes sabores (morango, menta e cereja), motivo pelo qual, todos os sabores testados foram incluídos nos testes de aceitabilidade em crianças saudáveis e seus responsáveis. A Anova mostrou que, no teste com o Captopril, não houve homogeneidade nas respostas dos provadores ($p 0,0192$), talvez pelo fato de o sabor amargo do Captopril ser mais sutil e mais difícil de perceber, associado ao fato de os provadores não terem sido treinados (MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999). Já no caso da Furosemida, as respostas não variaram significativamente entre os provadores ($p 0,3304$). Os provadores da Furosemida foram os mesmos, não treinados, apesar disso, ela tem um sabor amargo mais marcante que o Captopril, portanto, mais fácil de perceber, o que pode ter influenciado para a homogeneidade das respostas.

Neste trabalho avaliou-se a aceitação global e a preferência dos provadores pelas formulações. Não foram abordados outros aspectos da palatabilidade, como viscosidade, granulidade e sabor residual.

Na análise sensorial em crianças saudáveis foram incluídas todas as crianças presentes que aceitassem participar do estudo e que os seus responsáveis consentissem, sem excluir aquelas que possuíam algum distúrbio crônico ou que estivessem doentes no momento. Isso pode ser considerado uma limitação do estudo dado que algumas doenças podem dificultar a avaliação, tais como problemas do trato respiratório superior

(MEILGAARD; CIVILLE; CARR, 1999; SADRIEH *et al.*, 2005; SAMULAK; EL-CHAAR; RUBIN, 1996), contudo, pretendeu-se simular o uso na prática diária, onde frequentemente ocorrem gripes e alergias respiratórias. Segundo relato dos responsáveis, 18,0% das crianças apresentavam doenças crônicas (asma, rinite alérgica, sinusite recorrente, hipertrofia da adenoide e tonsilite recorrente), sendo que seis crianças (9,8%) estavam doentes no momento do teste. Além disso, quatro crianças estavam fazendo uso de medicamentos no dia do teste.

Também não foi solicitado aos participantes que se abstivessem de ingerir alimentos ou bebidas antes dos testes, nem foram feitos intervalos entre as amostras para melhor limpeza do paladar, o que constitui outra limitação do estudo (ANGELILLI *et al.*, 2000; TOSCANI *et al.*, 2000).

Os responsáveis relataram que 19,7% das crianças participantes já tinham recebido algum medicamento com necessidade de adaptação da forma farmacêutica (fracionamento, sólido para líquido) para que fosse viabilizada a administração. 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).

Os responsáveis pelas crianças que participaram do teste eram, em sua maioria, do sexo feminino (predominantemente mães), com idade média de 34,7 anos, e foram incluídos no estudo devido à influência que suas percepções acerca dos medicamentos têm sobre a aceitação das crianças no momento da administração, bem como na escolha do produto, já que são eles que adquirem os medicamentos (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012; MENNELLA; BEAUCHAMP, 2008).

As crianças aceitaram bem os três sabores, com mais de 70% das respostas na região de aceitação (Figura 6) e Índice de Aceitabilidade superior a 70%, conforme os resultados. As médias dos valores hedônicos se diferenciaram estatisticamente entre o sabor menta e cereja, tendo o sabor cereja sido o menos aceito. O veículo no sabor menta foi o mais aceito pelas crianças, em contraste com as suas respostas às perguntas sobre preferências de sabores em alimentos, nas quais o sabor morango foi o mais citado. O flavorizante de menta empregado no teste não apresentava a sensação refrescante, característica desse sabor, mas tinha um gosto adocicado, geralmente preferido por crianças (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012; PAWAR; KUMAR, 2002), o que pode ter contribuído para aumentar a aceitação do Gute nesse sabor. Já o flavorizante de morango tinha um sabor muito doce e forte, o que pode ter prejudicado a aceitação do Gute com esse flavorizante. O flavorizante de

cereja, que tinha o gosto doce menos acentuado entre os três, foi menos aceito pelas crianças. Vale salientar que as três amostras apresentavam a mesma quantidade de edulcorantes.

Mais de 70% das respostas dadas pelos responsáveis pelas crianças para menta, cereja e morango estavam na região de aceitação. Cereja recebeu valores mais elevados e menta menos elevados. Apesar de as médias não terem se diferenciado estatisticamente, os histogramas de frequência dos testes de aceitação (Figuras 6 e 9) mostram a inversão da aceitação dos sabores entre as crianças e os responsáveis, mostrando que crianças e adultos diferem com relação a preferências, como tem sido observado por diversos autores (ANGELILLI *et al.*, 2000; LIN *et al.*, 2011; MATSUI *et al.*, 1997; PAWAR; KUMAR, 2002; SCHWARTZ, 2000; UHARI; ESKELINEN; JOKISALO, 1986). Conforme a literatura, as diferenças entre adultos e crianças na relação que ambos têm com os cheiros e gostos é especialmente marcante, mas dizem respeito à preferência e não à sensibilidade (LIPCHOCK; REED; MENNELLA, 2012; MENNELLA; BEAUCHAMP, 2008).

Nos testes de aceitação do Gute sem os ativos, a análise de variância mostrou que as respostas não variaram significativamente entre os provadores, quer fossem crianças ou adultos, o que significa que os grupos foram internamente homogêneos em relação à aceitação dos sabores.

A escala escolhida para os testes de aceitação, hedônica verbal-facial com sete pontos, mostrou-se um método apropriado para crianças acima de 4 anos responderem sozinhas, conforme a literatura, (ANAND *et al.*, 2008). Segundo revisão feita por Guinard (2001), a escala hedônica de sete pontos é apropriada para crianças acima de 4 anos, desde que sejam fornecidas escalas mistas, com figuras faciais e expressões verbais de fácil compreensão. Isso foi corroborado pelo fato de que a idade não teve efeito sobre a aceitabilidade entre as crianças, ou seja, as respostas não variaram estatisticamente entre os grupos de provadores de 4 a 6 anos, 7 a 9 anos e 10 a 12 anos.

O teste de ordenação-preferência foi aplicado ao final do teste de aceitação com crianças e adultos, perguntando-se aos provadores de qual amostra gostaram mais e de qual gostaram menos. Como o número de amostras foi igual a três, esse procedimento forneceu informações suficientes para a ordenação da preferência das amostras. Essa forma mais simples de indagação da ordenação pode ser mais adequada quando os testes são realizados com crianças. Os três sabores foram igualmente preferidos por crianças e responsáveis.

Para avaliar o potencial de uso clínico do Gute, através da incorporação dos ativos ao veículo e administração a pacientes pediátricos, foi necessário conhecer antes a capacidade do Gute flavorizado de mascarar o sabor do Captopril e da Furosemida em suspensões extemporâneas, teste esse realizado em adultos, bem como a aceitabilidade do veículo por adultos e crianças saudáveis. Essa preocupação diz respeito ao fato de que esses medicamentos possuem sabor amargo e desagradável, relatado na literatura e na prática diária (KAWANO *et al.*, 2010; MULLA *et al.*, 2011; ONG *et al.*, 2004), além de serem formulados quase exclusivamente na forma sólida. Procurou-se identificar pacientes internados, que recebessem prescrição de Captopril ou Furosemida, aos quais se pudesse administrar o medicamento preparado com Gute, dada a impossibilidade ética de expor crianças sem indicação médica a esses fármacos (CRAM *et al.*, 2009). Como o produto testado era uma base sem compostos farmacologicamente ativos nas concentrações usuais e os medicamentos transformados continham fármacos consagrados na prática clínica, não havia problema ético. Os cuidados referentes à qualidade e estabilidade química, física e microbiológica do veículo sem os ativos, bem como das suspensões extemporâneas foram observados por análises sistemáticas padronizadas conforme a RDC 67/2007 (BRASIL, 2007). Além disso, um estudo avaliando o efeito clínico e a segurança dessas formulações foi conduzido paralelamente (BATISTA, 2014).

Para o teste com pacientes pediátricos, foram escolhidos os sabores menta, morango e neutro (sem flavorizante). Com a inclusão do neutro, objetivou-se avaliar se a adição de flavorizantes afeta a aceitação das suspensões pelos pacientes. O sabor cereja não foi incluído por ter sido o menos aceito no teste com crianças saudáveis.

Um total de 65 pacientes, em tratamento pré ou pós-cirúrgico de cardiopatias congênitas, foram incluídos no estudo, em um período de quatro meses e meio de coleta. Dos pacientes que realizaram os testes de aceitação com formulações de Captopril e Furosemida, 70,6% e 72,2%, respectivamente, já tinham sido submetidos a alguma cirurgia anteriormente, muitos deles ainda em pós-operatório no momento dos testes, condição bem diferente das crianças saudáveis, fato que pode afetar o humor e, por conseguinte, o julgamento da criança ao provar as amostras, uma vez que doenças e fatores psicológicos e emocionais dos provadores podem alterar a avaliação sensorial (FOX, *et al.*, 2004).

O teste de aceitação com escala hedônica foi realizado com pacientes pediátricos de até seis anos incompletos através das observações dos seus responsáveis (cuidadores principais). Escolheu-se fazer o teste por meio dos responsáveis com todos os

pacientes (diferentemente da etapa anterior em que crianças a partir de quatro anos responderam sozinhas ao teste), pois a grande maioria dos pacientes tinha menos de quatro anos de idade.

Nos testes de aceitação das suspensões nos sabores menta, morango e neutro, para Captopril e Furosemida, não houve diferença significativa entre amostras, nem idades. Isso pode ter decorrido do fato de os sabores dos fármacos terem sido bem mascarados pelo veículo, não apresentando gostos tão desagradáveis e fortes ao ponto de se sobressairem ao veículo. Assim como as suspensões sem fármacos nos sabores menta e morango foram igualmente bem aceitas por crianças saudáveis, as suspensões nesses mesmos sabores com Captopril e com Furosemida continuaram não se diferenciando em termos de valores hedônicos de aceitação. Nos testes realizados com suspensões de Furosemida nos diferentes sabores, houve diferença significativa entre as médias de aceitação dos dois sexos, ficando os meninos com média entre as categorias “Gostei” e “Gostei muito”, e as meninas com média entre as categorias "Não gostei nem desgostei" e “Gostei”. Para ambos os medicamentos, a Anova não mostrou interação entre Amostra x Sexo nem Amostra x Faixa etária, por isso não foram investigados os desdobramentos dessas variáveis.

Os três sabores testados com ambos os medicamentos tiveram aceitação entre as categorias "Não gostei nem desgostei" (indiferença) e “Gostei” (Tabela 12 e Tabela 18). Apesar de não ter sido detectada diferença estatisticamente significativa entre as médias, foi possível observar, através da análise dos histogramas (Figura 14 e Figura 21), pequenas diferenças na distribuição de frequência dos valores hedônicos. Para as suspensões de Captopril, o sabor morango se destacou por apresentar mais de 60% das respostas na região de aceitação da escala (Figura 14). Em termos de Índice de Aceitabilidade (IA), morango obteve 67,00% e neutro 68,71%, considerados aceitos, pois apesar de seu IA não ter atingido os 70%, obtiveram valores próximos, semelhante a precedente na literatura (MARTINEVSKI *et al.*, 2013). Para as suspensões de Furosemida (Figura 22), os sabores neutro e morango apresentaram mais de 60% das respostas nessa região. Foram considerados aceitos os sabores neutro e morango, com IA 72,86% e 71,85% respectivamente. O sabor menta se destacou por apresentar maior porcentagem de respostas na região de rejeição (36% para Captopril e 30% para Furosemida), corroborando o fato de não ter sido considerado aceito.

Os resultados relativos ao sabor neutro mostraram que a adição de flavorizantes não influenciou na aceitação das suspensões, o que pode ser vantajoso, principalmente para neonatos e bebês, uma vez que se deve procurar evitar a adição de excipientes em

formulações para esses pacientes, a menos que seja estritamente necessário, por questões de segurança (LASS *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2013, SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2014 WHITTAKER *et al.*, 2009). A Agência Europeia de Medicamentos considera que a palatabilidade é extremamente importante em medicamentos desenvolvidos para pediatria, mas recomenda que o uso e a seleção de agentes flavorizantes sejam justificados, sendo a análise sensorial da formulação uma forma de embasar sua necessidade (LE BARBIER; FRANCO, 2011). Nesse caso, demonstramos que a adição de flavorizantes nas formulações preparadas com Gute e Captopril ou Furosemida é desnecessária para uma boa aceitação.

Os flavorizantes empregados foram produtos cuja composição não é divulgada e pode variar entre fabricantes. Tratam-se de aldeídos e ésteres, e apresentam grande reatividade com substâncias orgânicas, podendo interagir com os fármacos e com os demais excipientes de formulações farmacêuticas (OKEKE; MEDWICK; NAIRN, 2003). Além disso, soluções alcoólicas devem ser empregadas na menor quantidade possível.

A aceitação do sabor menta não foi compatível com o resultado encontrado no teste anterior, no qual sua aceitação não diferiu do sabor morango, sendo considerado aceito, enquanto que no teste com crianças hospitalizadas, as formulações de Captopril e Furosemida menta não foram consideradas aceitas. A diferença de idade dos pacientes pode ter relação com esses resultados. As crianças que participaram dos testes sem os ativos eram maiores de quatro anos e percebiam melhor as diferenças entre os sabores. Já os pacientes que participaram dos testes com os ativos eram, majoritariamente, bebês. Apesar de não ter sido feito um teste estatístico comparando os resultados dos dois testes, a aceitação do sabor menta no último teste pode ter sido afetada pela pouca idade dos participantes. Recém-nascidos e crianças pequenas tendem a preferir gostos e sabores que são para elas familiares. O sabor doce é facilmente reconhecido pelas crianças, porém é necessário tempo para que elas se acostumem com novos sabores, como os flavorizados, para que possam diferenciá-los (MENNELLA; BEAUCHAMP, 1998).

Dadas as condições em que foram realizados os testes, com pacientes internados, em sua maioria após cirurgia de grande porte, consideramos os resultados de aceitação das suspensões satisfatórios, uma vez que nenhum dos sabores obteve média dos valores hedônicos correspondentes às categorias de rejeição. As condições de saúde física e mental dos participantes de testes sensoriais afetam drasticamente suas respostas, portando não se pode esperar que os resultados de estudos realizados com pacientes internados sejam

semelhantes àqueles realizados no ambiente familiar ou com participantes saudáveis (FOX, *et al.*, 2004; MOSKOWITZ; BECKLEY; RESURRECCION, 2012; POSTE *et al.*, 1991).

As médias dos valores hedônicos ficaram muito próximas à região central da escala e muito próximas entre si, portanto a comparação de médias não permitiu uma grande discriminação entre os sabores. No entanto, por considerar conjuntamente as avaliações de todos os consumidores, a média implica em assumir que todos apresentam o mesmo comportamento, desconsiderando suas individualidades. Para melhorar a visualização dos dados e identificar aspectos que poderiam ser interessantes sobre diferentes segmentos entre os consumidores, onde um grupo gostou muito de uma determinada amostra e outro grupo desgostou muito, os dados de aceitação foram submetidos à Análise de Componentes Principais (SILVA; MINIM; RIBEIRO, 2005). Nessa análise, incluíram-se apenas os pacientes que responderam aos testes com os três sabores, uma vez que são alocados no gráfico em posições que levam em consideração as distâncias entre valores hedônicos das três amostras. A Figura 16 apresenta a Análise de Componentes Principais da aceitação das suspensões de Captopril. Observa-se que os provadores se concentram em região mais distante da amostra menta, mostrando que essa amostra recebeu valores hedônicos menores, em relação às demais amostras, um maior número de vezes. Observa-se também uma concentração maior de provadores mais próximos da amostra neutro, o que significa que essa amostra recebeu valores hedônicos maiores, em relação às demais, um maior número de vezes. Esses resultados não são claramente observados nos histogramas de frequência (Figura 14 e 15), pois eles não expressam as avaliações individuais dos provadores em relação às três amostras concomitantemente, contudo são refletidos nos valores encontrados para os Índices de Aceitabilidade.

A Figura 23, Análise de Componentes Principais da aceitação das suspensões de Furosemida, também apresenta provadores concentrados em região mais distante da amostra menta, mostrando que essa amostra recebeu valores hedônicos menores, em relação às demais, um maior número de vezes. Uma concentração maior de provadores mais próximos da amostra morango foi observada, o que significa que essa amostra recebeu valores hedônicos maiores, em relação a neutro e menta, um maior número de vezes. Esses resultados foram refletidos nos histogramas de frequência (Figuras 21 e 22) e os sabores morango e neutro também obtiveram Índices de Aceitabilidade mais elevados que menta.

Algumas limitações devem ser levadas em conta no estudo realizado em ambiente hospitalar. A forma de apresentação das amostras teve o intuito de fazer com que todos os

pacientes recebessem todas as formulações, contudo, devido a fatores como a flutuação dos pacientes (admissões, transferências, óbitos ou alta hospitalar) e a flutuação da prescrição durante a internação (mudança de tratamento), nem todos os pacientes realizaram testes com todos os sabores, e conseqüentemente, nem todos os sabores tiveram o mesmo número de provadores. Outra limitação reside no fato de que no estudo com pacientes também não foi solicitado, como de praxe, que eles se abstivessem de ingerir alimentos ou outros medicamentos próximo ao momento do teste (ANGELILLI *et al.*, 2000; TOSCANI *et al.*, 2000), o que seria impraticável no ambiente hospitalar. Além disso, em alguns casos, o adulto que participou da aplicação da escala hedônica não foi o mesmo para todos os sabores, o que pode ter trazido alguma variação de observação. Quanto às amostras, não se pôde garantir que todas estivessem na mesma temperatura, nem que tivessem o mesmo volume, pois este variava conforme a dose prescrita do medicamento. Do total de pacientes que realizaram testes com Captopril e Furosemida, 32 já estavam fazendo uso das formulações com Gute antes de se iniciar os testes, por iniciarem a medicação prescrita na forma de suspensão com Gute antes do recrutamento, ou por virem de outra unidade (no caso a Unidade de Tratamento Intensivo), onde o Gute também estava sendo testado em outro estudo.

A correlação entre a observação da pesquisadora (Reação) e as categorias e regiões da escala hedônica foi moderada nos testes com suspensões de Captopril (Tabela 13). Nos testes com suspensões de Furosemida, não houve correlação entre a observação da pesquisadora (Reação) e as categorias e regiões da escala hedônica facial (Tabela 19). Analisando-se os histogramas de frequência dessas duas variáveis no Gráfico 24, observa-se que as respostas para Furosemida, por regiões da escala hedônica facial, se concentraram na região de aceitação, enquanto que a observação da pesquisadora se dividiu entre “Sem reação” e “Reação positiva”. As reações das crianças julgadas como sendo “Sem Reação” pela pesquisadora podem ter sido interpretadas pelos cuidadores como reflexo da aceitação das amostras, o que explicaria esse fenômeno.

Nos casos das crianças menores de quatro anos, incapazes de responderem sozinhas a testes de aceitação, a avaliação através do cuidador principal é uma boa fonte de informação acerca da palatabilidade de formulações, uma vez que o responsável cuidador conhece melhor as reações da criança e pode fazer um comparativo com a administração de outros medicamentos, enquanto o pesquisador observa a criança pela primeira vez no momento do teste.

Não foram encontrados estudos comparando métodos de avaliação da aceitação

por meio dos cuidadores e por meio de terceiros. Uhari, Eskelinen e Jokisalo (1986) e Purswani *et al.* (2009) avaliaram a aceitação de medicamentos em crianças através do julgamento da enfermeira que administrou e do tempo requerido para administração. Os julgamentos do cuidador e do observador podem não se correlacionar, como demonstrado no presente estudo, sendo importante investigar as percepções de quem está mais próximo do paciente.

São raros os estudos de palatabilidade realizados em países em desenvolvimento já publicados, principalmente com medicamentos para crianças. As preferências de gostos e sabores variam significativamente entre as culturas, sendo necessário investir em estudos locais para o desenvolvimento de formulações pediátricas agradáveis para essa população (BAGULEY *et al.*, 2012). Além disso, a avaliação dos sabores mais adequados a determinadas faixas etárias e a certos medicamentos, e a avaliação da necessidade de adição de flavorizantes devem ser realizadas criteriosamente, para que a escolha arbitrária de flavorizantes não limite a aceitação da medicação.

O acesso às formulações pediátricas palatáveis e seguras e seu uso racional deve continuar a ser um dos principais objetivos dos esforços de desenvolvimento em saúde em todo o mundo (ADAMS *et al.*, 2013), e pode ter um efeito substancial sobre a morbidade infantil (BAGULEY *et al.*, 2012). Segundo Gee e Hagemann (2007), é importante que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre as questões relacionadas com a adesão em pacientes pediátricos, das quais a palatabilidade desempenha um grande papel. Distintas composições de formulações de diferentes fabricantes podem ser percebidas diversamente em termos de aceitabilidade e a palatabilidade, devendo ser avaliadas levando-se em consideração os fármacos e as formulações utilizadas no local (BAGULEY *et al.*, 2012; COHEN *et al.*, 2009; ISHIZAKA *et al.*, 2008), portanto, idealmente, análises sensoriais devem ser realizadas sempre que se introduza uma nova formulação em um determinado contexto.

É consenso atualmente que o emprego de formulações extemporâneas deve ser realizado como 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. No estudo realizado por Adams *et al.* (2013), observou-se a comum necessidade de preparação de formulações de medicamentos por esmagamento de comprimidos tão amargos ao ponto de provocar vômito nas zonas rurais e urbanas da Tanzânia. Muitos medicamentos

são administrados de forma semelhante no Brasil, onde a necessidade de preparar formulações extemporâneas ainda é uma realidade muito frequente, principalmente em pediatria e particularmente no que se refere a medicamentos cardiovasculares (COELHO *et al.*, 2013; COSTA; LIMA; COELHO, 2009; FERREIRA *et al.*, 2012; GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009). A obtenção de um veículo adequado para preparo de formulações extemporâneas de uso pediátrico pode facilitar muito o dia-a-dia 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 pacientes (COELHO *et al.*, 2013; COSTA; LIMA; COELHO, 2009). Além disso, um veículo torna o processo mais seguro, garantindo maior estabilidade da formulação (FINCHER, 1986). A veiculação de Captopril e Furosemida em Gute mostrou-se uma forma de administração bem aceita pelos pacientes.

7 CONCLUSÃO

Todos os sabores do veículo sem incorporação de medicamentos foram aceitos nos dois grupos de provadores (crianças e seus responsáveis), porém a aceitabilidade foi maior para o sabor menta e menor para cereja entre as crianças, e não diferiu entre os adultos.

A capacidade do veículo flavorizado em três sabores, de mascarar o gosto amargo em suspensões de Captopril e Furosemida, testada em laboratório por adultos saudáveis, foi significativamente maior do que a do veículo sem sabor. Contudo, as suspensões de Captopril e de Furosemida no sabor neutro e morango tiveram aceitação satisfatória entre os pacientes internados, quando avaliada indiretamente pelos responsáveis cuidadores das crianças, mostrando que a menor capacidade do veículo sem sabor em mascarar o gosto desses medicamentos não prejudicou sua aceitabilidade.

A avaliação indireta da aceitação das preparações pelas crianças, feita pelos cuidadores, esteve correlacionada com a observação direta da reação da criança pela pesquisadora, apenas no teste com Captopril, mas não com Furosemida.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O veículo Gute tem todas as condições para ser considerado um produto farmacêutico essencial, possibilitando a composição de suspensões estáveis a partir de medicamentos na forma sólida, para uso pediátrico. A palatabilidade das suspensões de Captopril e de Furosemida alcançou uma boa aceitação sem a necessidade de adição de flavorizantes, o que é um ponto extremamente positivo em formulações de uso infantil. Mais estudos devem ser realizados para demonstrar a palatabilidade de suspensões de outros medicamentos com o veículo Gute, bem como a sua utilidade para diferentes grupos etários e condições clínicas.

REFERÊNCIAS

- ABDULLA, S.; AMURI, B.; KABANYWANYI, A. M.; UBBEN, D.; REYNOLDS, C.; PASCOE, S.; FITOUSSI, S.; YEH, C. M.; NUORTTI, M.; SÉCHAUD, R.; KAISER, G.; LEFÈVRE, G. Early clinical development of artemether-lumefantrine dispersible tablet: palatability of three flavours and bioavailability in healthy subjects. **Malaria J.**, v. 9, n. 253, 2010.
- AMORIM, L. F. P.; PIRES, C. A. B.; LANA, A. M. A.; CAMPOS, A. S.; AGUIAR, R. A. L. P.; TIBÚRCIO, J. D.; SIQUEIRA, A. L.; MOTA, C. C. C.; AGUIAR, M. J. B. Apresentação das cardiopatias congênitas diagnosticadas ao nascimento: análise de 29.770 recém-nascidos. **J. Pediatr.**, v. 84, n. 1, 2008.
- ANAND, V.; KATARIA, M.; KUKKAR, V.; SAHARAN, V.; CHOUDHURY, P. K. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. **Drug Discov. Today**, v. 12, n. 5/6. 2007.
- ANAND, V.; KHARB, V.; KATARIA, M.; KUKKAR, V.; CHOUDHURY, P. K. Taste Assessment Trials For Sensory Analysis Of Oral Pharmaceutical Products. **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 21, n. 4, p.438-450. 2008.
- ANGELILLI, M. L.; TOSCANI, M.; MATSUI, D. ; RIEDER M. J. Palatability of Oral Antibiotics Among Children in an Urban Primary Care Center. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 154, p. 267-270, 2000.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, out. 2007.
- ANVISA. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 28 mar. 2014.
- ARYA, R.; HANSEN, A.; TAIRA, B. R.; PACKY, T.; SINGER A. J. A comparison of the palatability of flavored oral contrasts. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 27, p. 847-850, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 12806**: Análise sensorial dos alimentos e bebidas: Terminologia. Rio de Janeiro, 1993a.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 12994**: Métodos de análise sensorial dos alimentos e bebidas: Classificação. Rio de Janeiro, 1993b.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 13170**: Teste de ordenação em análise sensorial: Procedimento. Rio de Janeiro, 1994.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14140**: Alimentos e bebidas – Análise sensorial – Teste de análise descritiva quantitativa (ADQ). Rio de Janeiro, 1998a.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14141**: Escalas utilizadas em análise sensorial de alimentos e bebidas. Rio de Janeiro, 1998b.

BAGULEY, D; LIM, E.; BEVAN, A.; PALLET, A.; FAUST, S. N. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. **Arch. Dis. Child.**, v. 97, p. 293–297. 2012.

BARBOSA, R. **Desenvolvimento de preparação extemporânea para uso em pacientes infantis em instituições hospitalares do estado do Ceará**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2012.

BATISTA, L. A. A. **Monitorização do uso clínico de formulação extemporânea de captopril preparada com o veículo "Gute"**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

BLOCK, S. L.; CIFALDI, M.; GU, Y.; PARIS, M. M. A comparison of 5 days of therapy with cefdinir or azithromycin in children with acute otitis media: a multicenter, prospective, single-blind study. **Clin. Ther.**, v. 27, n. 6, 2005.

BRENNAN, P.; YOUNG, I. D. Congenital heart malformations: aetiology and associations. **Semin. Neonatol.**, v. 6, p. 17-25, 2001.

BUNUPURADAH, T.; WANNACHAI, S.; CHUAMCHAITRAKOOL, A.; INTASAN, J.; NUCHAPONG, T.; NEISS, W.; KRAMM, K.; PANCHAROEN, C.; BURGER, D.; ANANWORANICH, J. Use of taste-masking product, FLAVORx, to assist Thai children to ingest generic antiretrovirals. **AIDS Res. Ther.**, v.3, n. 30, 2006.

CARVALHO, P. R. A.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. T.; MARTINBIANCHO, J.; TROTTA, E. A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **J. Pediatr.**, v. 79, n.5. 2003.

CILURZO, F.; CUPONE, I. E.; MINGHETTI, P.; BURATTI, S.; SELMIN, F.; GENNARI, C. G. M.; MONTANARI, L. Nicotine Fast Dissolving Films Made of Maltodextrins: A Feasibility Study. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 11, n. 4, 2010.

CLOYD, J. C.; KRIEL, R. L.; JONES-SAETE, C. M.; ONG, B. Y.; JANCIK, J. T.; REMMEL, R. P. Comparison of sprinkle versus formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference syrup. **J. Pediatr.**, v. 120, n. 4, 1992.

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

COHEN, R.; de La ROCQUE, F.; LÉCUYER, A.; WOLLNER, C.; BODIN, M. J.; WOLLNER, A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. **Eur. J. Pediatr.**, v. 168, p. 851–857, 2009.

CONROY, S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. **Acta Paediatr.**, v. 92, p. 486-490, 2003.

- COSTA, P. Q.; COELHO, H. L. L.; LIMA, J. E. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 45, n. 1, p. 57-66, jan./mar. 2009.
- COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. **J. Pediatr.**, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.
- COSTA, P. Q.; LEITE, A.J.M; COELHO, H. L. L.; ANDRADE, A. B.; MEDEIROS, M. S. G.; GONÇALVES, D. S. Percepção das mães acerca do uso de medicamentos em crianças com asma/sibilância recorrente no domicílio. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, 2014. Em submissão.
- CRAM A.; BREITKREUTZ J.; DESSET-BRÈTHESC, S.; NUNN T.; TULEU, C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. **J. Pharm.**, v. 365, p. 1–3. 2009.
- CROUCH, B. I.; CARAVATI, E. M.; DANDOY, C. Effect of dilution with beverages on the smell and taste of oral acetylcysteine. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 64, p. 1965-1968, 2007.
- DAGNONE, D.; MATSUI, D.; RIEDER, M. J. Assessment of the palatability of vehicles for activated charcoal in pediatric volunteers. **Pediatr. Emerg. Care**, v. 18, n. 1. 2002.
- DAVIES, E .H.; TULEU, C. Medicines for Children: A Matter of Taste. **J. Pediatr.**, v. 153, p. 599-604, 2008.
- DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em Pediatria. **Acta Pediatr, Port.**, v. 39, n.1, p. 17-22, 2008.
- DURGIN, J. M.; HANAN, Z. I.; MASTANDUONO, J. **Pharmacy Practice for Technicians**. USA: Thomson Delmar Learning; 1999.
- DUTCOSKY, S. D. **Análise sensorial de alimentos**. 4. ed. Curitiba: Pucpress, 2013.
- EL-CHAAR, G. M.; MARDY, G.; WEHLOU, K.; RUBIN, L. G. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: II. A study of taste and compliance in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 15, n. 1, p. 18-22, 1996.
- ERNEST, T. B.; ELDER, D. P.; MARTINI, L. G.; ROBERTS, M.; FORD, J.L. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 59, p. 1043–1055, 2007.
- ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Public Law nº 105-115, Nov. 21, 1997. Modernization Act of 1997. 105th Cong. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>>. Acesso em: 29 mar. 2014.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Public Law nº 110-85, Sept. 27, 2007. Best Pharmaceuticals for Children Act, 107th Cong. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/html/PLAW-110publ85.htm>>. Acesso em: 28 mar. 2014.

ESTEVEES, E. Introdução à Análise Sensorial. Faro: Departamento de Engenharia Alimentar. Universidade do Algarve, 2013. Disponível em: <http://www.academia.edu/2993383/Introducao_a_Analise_Sensorial>. Acesso em: 28 mar. 2014.

FAGRON. Product innovations – Syrspend. 2013. Disponível em: <<https://www.fagron.com/en/product-innovations/syrspend@-sf>>. Acesso em: 28 mar. 2014.

FARMACOPEIA Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FERREIRA, L. A.; IBIAPINA, C. C.; MACHADO, M. G. P.; FAGUNDES, E.D.T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

FIGUEIREDO FILHO, D. B.; SILVA JÚNIOR, J. A. Desvendando os Mistérios do Coeficiente de Correlação de Pearson (r). **Rev. Pol. Hoje**, v. 18, n. 1, 2009.

FINCHER, J. H. **Dictionary of pharmacy**. [S.l.]: University of South Carolina, 1986.

FOX, P. F.; MCSWEENEY, P. L. H.; COGAN, T. M.; GUINEE, T. P. **Cheese: chemistry, physics and microbiology: general aspects**, 3rd ed. London: [s.n.], 2004.

FREED, A. L.; SILBERING, S. B.; KOLODSICK, K. J.; ROSSI, D. T.; MAHJOUR, M.; KINGSMILL, C. A. The development and stability assessment of extemporaneous pediatric formulations of Accupril. **Int. J. Pharm.**, v. 304, p. 135–144, 2005.

FREEDMAN, S. B.; CHO, D.; BOUTIS, K.; STEPHENS, D.; SCHUH, S. Assessing the palatability of oral rehydration solutions in school-aged children: a randomized crossover trial. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 164, n. 8, p. 696-702, 2010.

FREITAS, D. de G. C.; SANTOS, A. L.; FURTADO, A. A. L.; STEPHAN, M. P.; PENTEADO, A. L. Development and evaluation of canned pâté-based tilapia MSM. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ENGINEERING AND FOOD, 11st, 2011, Athens. **Food process engineering in a changing world: proceedings...** Athens: National Technical University of Athens, 2011.

GALICIA-ESQUIVEL, M.; VELÁZQUEZ-ARMENTA, Y.; NAVA-OCAMPO, A. A. Experience of a Mexican paediatric hospital preparing oral extemporaneous formulations. **Paediatr. Perinat. Drug Ther.**, v. 6, n. 1, 2004.

GARCÍA-OCHOA, F.; SANTOS, V.E.; CASAS, J.A.; GÓMEZ, E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. **Biotech Adv.**, v. 18, n. 7, p. 549-579, 2000.

GARRUTI, D. S.; LIMA J. R.; MASSU, R. T.; FACUNDO, H. V. V.; SOUSA, P. H. M. **Análise sensorial de alimentos**: curso teórico e prático. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2012, 105p. Apostila.

GEE, S. C.; HAGEMANN, T. M. Palatability of Liquid Anti-Infectives: Clinician and Student Perceptions and Practice Outcomes. **J. Pediatr. Pharmacol. Ther.**, v. 12, p. 216-223, 2007.

GERSON, I.; GREEN, L.; FISHKEN, D. Patient preference and sensory comparisons of nasal spray allergy medications. **J. Sens. Stud.**, v. 14, p. 491-496, 1999.

GIACOIA, G. P.; TAYLOR-ZAPATA, P.; ZAJICEK, A. Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. **Clin. Perinatol.**, v. 39, n. 1, p.11-23, 2012.

GONÇALVES, A. C. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 30, n. 2, p. 177-182, 2009.

GROTZ, V. L.; MUNRO, I. C. An overview of the safety of sucralose. **Regul. Toxicol. Pharm.**, v. 55, n. 1, p. 1-5, 2009.

GUINARD, J. X. Sensory and consumer testing with children. **Trends Food Sci. Tech.**, v. 11, p. 273–283, 2001.

HAMES, H.; SEABROOK, J. A.; MATSUI, D.; RIEDER, M. J.; JOUBERT, G. I. A palatability study of a flavored dexamethasone preparation versus prednisolone liquid in children with asthma exacerbation in a pediatric emergency department. **Can. J. Clin. Pharmacol.**, v. 15, n. 1, p. 95-98, 2008.

HENDELES, L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children. **J. Pediatr.**, v. 142, p. 40-44, 2003.

HOLAS, C.; CHIU, Y.L.; NOTARIO G.; KAPRAL, D. A pooled analysis of seven randomized crossover studies of the palatability of cefdinir oral suspension versus amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil, azithromycin, and amoxicillin in children aged 4 to 8 years. **Clin Ther.**, v. 27, n. 12, p. 1950-1960, 2005.

HOPPE, J. E.; BLUMENSTOCK, G. M. A.; GROTZ, W.; SELBMANN, H. K. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 12, n. 12, p. 1085-1091, 1999.

HSIEN, L.; BREDDemann, A.; FROBEL, A. K.; HEUSCH, A.; SCHMIDT, K. G.; LÄER, S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. **Pharm. World Sci.**, v. 30, n. 5, p. 497-502, 2008.

HUMCO. Product Specifications – Oral Liquids. Healthcare Professionals. 2013. Disponível em: <http://www.humco.com/_pdfs/Humco-Oral-Liquid-Matrix.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2014.

- INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Addressing the barriers to pediatric drug development**: Workshop summary. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2008.
- ISA, J. M.; WONG, G. K.; TERAOKA, S. S.; SERA, M. J.; TSUSHIMA, M. M.; YAMAMOTO, L.G. Parental Pediatric Corticosteroid Preferences. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 19, n. 1, 2001.
- ISHIZAKA, T.; OKADA, S.; TOKUYAMA, E.; MUKAI, J.; UCHIDA, T. Quality of twelve clarithromycin dry syrup formulations—bitterness, grittiness and uniformity of drug loading. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 56, n. 10, p. 1389-1394, 2008.
- ISIK, B.; BAYGIN, O.; BODUR, H. Effect of drinks that are added as flavoring in oral midazolam premedication on sedation success. **Paediatr. Anaesth.**, v. 18, p. 494–500, 2008.
- JAHNSEN, T.; THORN, P. An Acceptability Study of Two Pivampicillin Mixtures in Children in General Practice. **Scand. J. Prim. Health Care**, v. 5, p. 241-3. 1987.
- JULIAN, D. G.; COWAN, J.C. **Cardiologia**. 6. ed. São Paulo: Santos, 2000.
- KAIRUZ, T. E.; GARGIULO, D.; BUNT, C.; GARG, S. Quality, safety and efficacy in the 'off-label' use of medicines. **Curr. Drug Saf.**, v. 2, n. 1, p. 89-95, 2007.
- KATDARE, A.; CHAUBAL, M. V. **Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems**. New York: Informa Healthcare, 2006.
- KIM, M. K.; YEN, K.; REDMAN, R. L.; NELSON, T. J.; BRANDOS, J.; HENNES, H. M. Vomiting of Liquid Corticosteroids in Children With Asthma. **Pediatr. Emerg. Care**, v. 22, n. 6, 2006.
- KUSOMOTO, F. M. **Fisiopatologia cardiovascular**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
- LASS, J.; NAELAPÄÄ, K.; SHAH, U.; KÄÄR, R.; VARENDI, H.; TURNER, M. A.; LUTSAR, I. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. **BMC Pediatr.**, v. 12, n. 136, 2012.
- LAVA, S. A. G.; CACCIA, G.; OSMETTI-GIANINI, S.; SIMONETTI, G. D.; MILANI, G. P.; FALESI, M.; BIANCHETTI, M. G. Acceptance of two liquid vitamin D3 formulations among mothers with newborn infants: a randomized, single-blind trial. **Eur. J. Pediatr.**, v. 170, p.1559–1562, 2011.
- LAWLESS, T. L.; HEYMANN, H. **Sensory evaluation of food**: principles and practices. 2nd ed. New York; Springer, 1999.
- LE BARBIER, C.; FRANCO, P. Excipients general approach. In: EMA WORKSHOP, 2011, Londres. **Anais eletrônicos...** London: EMA, 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/01/WC500121604.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2014.

- LIN, D.; SEABROOK, J. A.; MATSUI, D. M.; KING, S. M.; RIEDER, M. J.; FINKELSTEIN, Y. Palatability, adherence and prescribing patterns of antiretroviral drugs for children with human immunodeficiency virus infection in Canada. **Pharmacoepidem. Drug Saf.**, v. 20, p. 1246–1252, 2011.
- LIPCHOCK, S. V.; REED, D. R.; MENNELLA, J. A. Relationship Between Bitter-Taste Receptor Genotype and Solid Medication Formulation Usage Among Young Children: A Retrospective Analysis. **Clin. Ther.**, v. 34, n. 3, p. 728-733, 2012.
- LORENZA, J. K.; REOB,E, J. P.; HENDLC, O.; WORTHINGTOND, J. H.; PETROSSIAND, V. D. Evaluation of a taste sensor instrument (electronic tongue) for use in formulation development. **Int. J. Pharm.**, v. 367, p. 65–72, 2009.
- LUGO, R; CASH, J; TRIMBY, R; WARD, R; SPIELBERG, S. A survey of children's hospitals on the use of extemporaneous liquid formulations in the inpatient setting (abstract). **J. Pediatr. Pharmacol. Ther.**, v. 14, n. 156, 2009.
- MACFIE, H. J.; BRATCHELL, N.; GREENHOFF, K.; VALLIS, L. V. Designs to balance the effect of order of presentation and first-order carry-over effects in hall tests. **J. Sensory Studies**, v.4, p.129-148, 1989.
- MANLEY, M. C. G.; CALNAN, M.; SHEIHAM, A. A spoonful of sugar helps the medicine go down? perspectives on the use of sugar in children's medicines. **Soc. Sci. Med.**, v. 39, v. 6, p. 833-840, 1994.
- MARTINEVSKI, C. S.; OLIVEIRA, V. R.; RIOS, A. O.; FLORES, S. H.; VENZKE, J. G. Utilização de bertalha (*Anredera cordifolia* (ten.) Steenis) e ora-pro-nobis (*Pereskia aculeata* mill.) na elaboração de pães. **Braz. J. Food Nutr.**, v. 24, n. 3, 2013.
- MARTÍNEZ, J. M; BARTOLI, F.; RECALDINI, E.; LAVANCHY, L.; BIANCHETTI, M. G. A taste comparison of two different liquid colecalciferol (vitamin d3) preparations in healthy newborns and infants. **Clin. Drug. Investig.**, v. 26, n. 11, p. 663-665, 2006.
- MARCONDES, E.; COSTA VAZ, F. A.; RAMOS, J. L. A.; OKAY, Y. **Pediatrics Básica**. São Paulo: Sarvier, 2002.
- MASON, J.; PIRMOHAMED, M.; NUNN, T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 68, p. 21–28, 2012.
- MATSUI, D.; LIM, R.; TSCHEN, T.; RIEDER, M. J. Assessment of the Palatability of beta-Lactamase Resistant Antibiotics in Children. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 151, p. 599-602, 1997.
- MATSUI, D. Current Issues in Pediatric Medication Adherence. **Pediatr. Drugs.**, v.9, n. 5, p. 283-288, 2007.
- MCINTYRE, J.; CONROY, S.; AVERY, A.; CORNS, H.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch. Dis. Child.**, v. 83, p. 498-501, 2000.

MEIER, C. M.; SIMONETTI, G. D.; GHIGLIA, S.; FOSSALI, E.; SALICE, P.; LIMONI, C.; BIANCHETTI, M. G. Palatability of angiotensin II antagonists among nephropathic children. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 63, n. 5, p. 628–631, 2006.

MEILGAARD, M.; CIVILLE, G. V.; CARR, B. T. **Sensory evaluation techniques**. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 1999.

MELTZER, E. O.; STAHLMAN, J. E.; LEFLEIN, J.; MELTZER, S.; LIM, J.; DALAI, A. A.; PRILLAMAN, B. A.; PHILPOT, E. E. Preferences of Adult Patients with Allergic Rhinitis for the Sensory Attributes of Fluticasone Furoate Versus Fluticasone Propionate Nasal Sprays: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Single-Dose, Crossover Study. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 2, p. 271-279, 2008.

MENNELLA, J. A.; BEAUCHAMP, G. K. Early Flavor Experiences: Research Update. **Nutr. Rev.**, v. 56, n. 11, p. 205–211, 1998.

MENNELLA, J. A.; BEAUCHAMP, G. K. Optimizing oral medications for children. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 11, p. 2130-2132, 2008.

MENNELLA, J. A.; PEPINO, M. Y.; BEAUCHAMP, G. K. Modification of bitter taste in children. **Dev. Psychobiol.**, v. 43, n. 2, p. 120-127, 2003.

MILANI, G.; RAGAZZI, M.; SIMONETTI, G. D.; RAMELLI, G. P.; RIZZI, M.; BIANCHETTI, M. G.; FOSSALI, E. F. Superior palatability of crushed lercanidipine compared with amlodipine among children. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 69, n. 2, p. 204-206, 2010.

MINIM, V. P. R. **Análise sensorial: estudos com consumidores**. Viçosa: UFV, 2006.

MITCHELL, J. C.; COUNSELMAN, F. L. A Taste Comparison of Three Different Liquid Steroid Preparations: Prednisone, Prednisolone, and Dexamethasone. **Acad. Emerg. Med.**, v. 10, n. 4, p. 400-403, 2003.

MOSKOWITZ, H. R.; BECKLEY, J. H.; RESURRECCION, A. V. A. **Sensory and consumer research in food product design and development**. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.

MULLA, H.; HUSSAIN, N.; TANNA, S.; LAWSON, G.; MANKTELOW, B. N.; TULEU, C.; SAMANI, N. J.; PANDYA, H. C. Assessment of liquid captopril formulations used in children. **Arch. Dis. Child.**, v. 96, n. 3, p. 293-296, 2011.

NAHATA, M. C.; ALLEN, L. A. Extemporaneous Drug Formulations. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 11, p. 2112-2119, 2008.

NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, v. 104, n.3, p.607-609, 1999.

NEUBERT, A.; WONG, I.C.; BONIFAZI, A.; CATAPANO, M.; FELISI, M.; BAIARDI, P.; GIAQUINTO, C.; KNIBBE, C. A.; STURKENBOOM, M. C.; GHALEB, M. A.; CECI, A. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. **Pharmacol Res.**, v. 58, n. 5/6, p. 316-322, 2008.

NEWELL, G. J.; MAC FARLANE, J. D. Expanded tables for multiple comparison procedures in the analysis of ranked data. **J. Food Sci.**, v. 52, n. 6, p. 1721-1725, 1987.

NUNN, T. Making medicines that children can take. **Arch. Dis. Child.**, v. 88, p. 369-371, 2003.

NUNN, T.; AINDOW, A.; WOODS, D. International initiatives on extemporaneous dispensing. **Int. J. Pharm.**, v. 435, p. 131-151, 2012.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 59, n.6, p. 674-676, 2005.

OKEKE, C. C.; MEDWICK, T.; NAIRN, G. Stability of Hydralazine Hydrochloride in both flavored and unflavored extemporaneous preparations. **Int. J. Pharm. Compd.**, v. 7, n. 4, p. 313-319, 2003.

OLIVEIRA, B. R. G.; VIERA, C. S.; COLLET, N.; LIMA, R. A. G. Causas de hospitalização no SUS de crianças de zero a quatro anos no Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 268-277, 2010.

ONG, K. -C.; KOR, A. -C.; CHONG, W. -F.; EARNEST, A.; WANG, Y.-T. Effects of Inhaled Furosemide on Exertional Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 169, p. 1028-1033, 2004.

PADDOCK LABORATORIES. Ora-Sweet: Flavored Syrup Vehicle, 2010. Disponível em: <<http://www.perrigo.com/files/rx/pdfs/pds174-Ora%20Sweet%20Sell%20Sheet.pdf>>. Acesso em: 29 mar. 2014.

PAL, V.; NAHATA, M. C. Need for extemporaneous formulations in pediatric patients. **J. Pediatr. Pharmacol. Ther.**, v. 6, p. 107-119, 2001.

PATEL, V. P.; DESAI, T. R.; CHAVDA, B. G.; KATIRA, R. M. Extemporaneous dosage form for oral liquids. **Pharmacophore**, v. 2, n. 2, p. 86-103, 2011.

PAWAR, S.; KUMAR, A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children role of excipients. **Pediatr. Drugs**, v. 4, n. 6, p. 371-379, 2002.

PERYAM, D. R.; PILGRIM, F. J. Hedonic scale method of measuring food preferences. **Food Technol.**, v.11, n.9, p. 9-14, 1957.

PHARMINFOTECH. Standard Formulations for use of Ora products. Database of Oral Liquid Formulations. 2011. Disponível em: <http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures/standards_process_Apr11.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2014.

- PHARMLABS. Pharmaceutics and Compounding Laboratory, 2013. Disponível em: <<http://pharmlabs.unc.edu/labs/aesthetic/palatability.htm>>. Acesso em: 28 mar. 2014.
- POLAHA, J.; DALTON, W. T. 3rd; LANCASTER, B. M. Parental report of medication acceptance among youth: implications for everyday practice. **South Med. J.**, v. 101, p. 1106–1112, 2008.
- POSTE, L. M.; MACKIE, D. A.; BUTLER, G.; LARMOND, E. **Laboratory methods for sensory analysis of food**. Ottawa: Agriculture Canada, 1991.
- PURSWANI, M. U.; RADHAKRISHNAN, J.; IRFAN, K. R.; WALTER-GLICKMAN, C.; HAGMANN, S.; NEUGEBAUER, R. Infant acceptance of a bitter-tasting liquid medication: a randomized controlled trial comparing the rx medibottle with an oral syringe. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 163, n. 2, p. 186-188, 2009.
- RAMGOOLAM, A.; STEELE, R. Formulations of Antibiotics for Children in Primary Care - Effects on Compliance and Efficacy. **Pediatr. Drugs**, v. 4, n. 5, p. 323-333, 2002.
- RAPOFF, M. A. Management of adherence and chronic rheumatic disease in children and adolescents. **Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.**, v. 20, n. 2, p. 301-314, 2006.
- REGAN, T. D.; LEWIS, D.; NORTON, S. A. Taste comparison of corticosteroid suspensions. **J. Drugs. Dermatol.**, v. 5, n. 9, p. 835-837, 2006.
- SADRIEH, N.; BROWER, J.; YU, L.; YU, L.; DOUB, W.; STRAUGHN, A.; MACHADO, S.; PELSOR, F.; SAINT MARTIN, E.; MOORE, T.; REEPMAYER, J.; TOLER, D.; NGUYENPHO, A.; ROBERTS, R.; SCHUIRMANN, D. J.; NASR, M.; BUHSE, L. Stability, Dose Uniformity, and Palatability of Three Counterterrorism Drugs—Human Subject and Electronic Tongue Studies. **Pharm. Res.**, v. 22, n. 10, p. 1747-1756, 2005.
- SALUNKE, S.; HEMPENSTALL, J.; KENDALL, R.; ROGER, B.; MROZ, C.; NUNN, T.; TULEU, C. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary - Formulating better medicines for children. **Int. J. Pharm.**, v. 419, n. 1/2, p. 235-239, 2011.
- SAMULAK, K. M.; EL-CHAAR, G. M.; RUBIN, L. G. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: I. A study of taste in adults. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 15, n. 1, p 14-17, 1996.
- SANTOS, D. B.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. L. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 768-778, 2009.
- SANTOS, D. B.; CLAVENNA, A.; BONATI, M.; COELHO, H. L. L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 64, p. 1111–1118, 2008.
- SAS (Statistical Analysis System) for Windows, Version 9.2, USA: Microsoft Corporation, 2008. CD-ROM.

SCHIFFMAN, H. R. **Sensation and perception**: an integrated approach. 4th ed. New York: Wiley & Sons, 1996.

SEGRE, C. A. M. Avaliação e exame do RN. In: SEGRE, C.A.M.; ARMELINI, R.A.; MARINO, W.T. **RN**. 3. ed. São Paulo: Savier, 1991.

SHARMA, S.; LEWIS, S. Taste masking technologies: a review. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 2, n. 2, p. 6–13, 2010.

SILVA, A. F.; MINIM, V. P. R.; RIBEIRO, M.M. Análise sensorial de diferentes marcas comerciais de café (*Coffea arabica* L.) orgânico. **Ciênc. Agrotec.**, v. 29, n. 6, p. 1224-1230, 2005 .

SJOVALL, J.; FOGH, A.; HUITFELDT, B.; KARLSSON, G.; NYLÉN, O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: A comparison between the facial hedonic method and the patients' own spontaneous verbal judgement. **Eur. J. Pediatr.**, v. 141, p. 243-247, 1984.

SONI, M. G.; BURDOCK, G. A.; TAYLOR, S. L.; GREENBERG, N. A. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food Chem. Toxicol.**, v. 39, n. 6, p. 513-532, 2001.

SONI, M. G.; TAYLOR, S. L.; GREENBERG, N. A.; BURDOCK, G. A. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. **Food Chem. Toxicol.**, v. 40, n. 10, p. 1335-1373, 2002.

SOUZA JÚNIOR, A. S.; SANTOS, D. B.; MEDEIROS, M. S. G.; FONSECA, S. G. C.; BATISTA, L. A.; TURNER, M. A.; COELHO, H. L. L. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. **Eur. J. Pediatr.**, v. 173, n. 7, p. 935-945, 2014.

SQUIRES, L. L.; LOMBARDI, D. P.; SJOSTEDT, P.; THOMPSON, C. A. A Systematic Literature Review on the Assessment of Palatability and Swallowability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients. **Ther. Innov. & Regul. Sci.**, v. 47, p. 533-541, 2013.

THOMSON, S. A.; TULEU, C.; WONG, I. C. K.; KEADY, S.; PITT, K. G.; SUTCLIFFE, A. G. Minitablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. **Pediatrics**, v. 123, n. 2, p. 235-238, 2009.

TOLIA, V.; JOHNSTON, G.; STOLLE, J.; LEE, C. Flavor and taste of lansoprazole strawberry-flavored delayed-release oral suspension preferred over ranitidine peppermint-flavored oral syrup in children aged between 5–11 years. **Pediatr. Drugs**, v. 6, n. 2, p. 127-131, 2004.

TOSCANI, M.; DREHOBL, M.; FREED, J.; STOOL, S. A Multicenter, Randomized, Comparative Assessment in Healthy Pediatric Volunteers of the Palatability of Oral Antibiotics Effective in the Therapy of Otitis Media. **Curr. Ther. Res.**, v. 61, n. 5, p. 278-285, 2000.

TURNER, S.; GILL, A.; NUNN, T.; HEWITT, B.; CHOONARA, I. Use of “off-label” and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, v.347, p. 549–501, 1996.

UNIÃO EUROPÉIA. Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) n° 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. **Jornal Oficial da União Europeia**, 12 dez. 2006.

UHARI, M.; ESKELINEN, L.; JOKISALO J. Acceptance of Antibiotic Mixtures by Infants and Children. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 30, p. 503-504, 1986.

WHITTAKER, A.; CURRIE, A. E.; TURNER, M. A.; FIELD, D. J.; MULLA, H.; Pandya H.C. Toxic additives in medication for preterm infants. **Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.**, v. 94, p. F236–F240, 2009.

WHO. **Medicines: medicines for children**, Fact Sheet 341. Geneva, 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/en/>>. Acesso em: 28 mar. 2014.

WHO. **Provision by health-care professionals of patient-specific preparations for children that are not available as authorized products - points to consider**. Geneva, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ProvisionHealthCareProfessionals_QAS11-399Rev1_17082011.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2014.

WOERTZ, K.; TISSEN, C.; KLEINEBUDDE, P.; BREITKREUTZ, J. Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2. **J. Pharm. Biomed.**, v. 51, p. 497–506, 2010.

WOLLNER, A.; LÉCUYER, A.; DE LA ROCQUE, F.; SEDLETZKI, G.; DERKX, V.; BOUCHERAT, M.; ELBEZ, A.; GELBERT-BAUDINO, N.; LEVY, C.; CORRARD, F.; COHEN, R. Acceptabilité, compliance et rythme d’administration des antibiotiques oraux chez l’enfant, en ambulatoire. **Arch. Pédiatrie**, v. 18, p. 611–616, 2011.

WOODS, D.J. **Extemporaneous formulations of oral liquids: a Guide**. Dunedin, New Zealand, [1996?]. Disponível em: <<http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/extemprep.pdf>>. Acesso em: 7 mar. 2013.

YEWALE, V. N.; DHARMAPALAN, D. Promoting Appropriate Use of Drugs in Children. **Int. J. Pediatr.**, 2012.

ZAJICEK, A.; FOSSLER, M. J.; BARRETT, J. S.; WORTHINGTON, J. H.; TERNIK, R.; CHARKOFTAKI, G.; LUM, S.; BREITKREUTZ, J.; BALTEZOR, M.; MACHERAS, P.; KHAN, M.; AGHARKAR, S.; MACLAREN, D. D. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. **Am. Assoc. Pharm. Sci. J.**, v. 15, n. 4, p. 1072-1081, 2013.

ZGRAGGEN, L.; FARE P. B.; LAVA, S. A. G.; SIMONETTI, G. D.; FOSSALI, E. F.; AMORUSO, C.; BIANCHETTI, M. G. Palatability of crushed β -blockers, converting enzyme inhibitors and thiazides. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v.37, p. 544–546, 2012.

APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO DO TESTE DE BANCADA

Nome _____ Data ___/___/___

Você está recebendo quatro amostras codificadas de suspensão de **Furosemida 4mg/ml**. Por favor, prove as amostras, sem engolir, na ordem indicada, sempre descartando com um pouco de água para lavar a boca entre uma amostra e outra, e **marque na escala a intensidade do gosto do medicamento em cada uma das formulações**, indicando o código da formulação em cada escala.

	Nenhuma intensidade				Intensidade muito forte
	0				10
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	

Nome _____ Data ___/___/___

Você está recebendo quatro amostras codificadas de suspensão **Captopril 50µg/gota**. Por favor, prove as amostras, sem engolir, na ordem indicada, sempre descartando com um pouco de água para lavar a boca entre uma amostra e outra, e **marque na escala a intensidade do gosto do medicamento em cada uma das formulações**, indicando o código da formulação em cada escala.

	Nenhuma intensidade				Intensidade muito forte
	0				10
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	
_____		_____		_____	

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ANÁLISE SENSORIAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

No presente vimos convidar **o(a) seu (sua) filho(a)** para participar voluntariamente, com seu consentimento, do projeto de pesquisa “**Análise sensorial de veículo (GUTE) para preparações extemporâneas de uso em pacientes pediátricos**”, de responsabilidade da pesquisadora Dra. Patrícia Maria Pontes Thé, da Universidade Federal do Ceará – UFC.

O propósito desta pesquisa é verificar as preferências das crianças em relação ao sabor de um produto (veículo), que denominamos de GUTE, que será utilizado no preparo de medicações para crianças. Para obtenção dos dados da pesquisa, será solicitado que a criança, na companhia de seus pais ou responsável, realize o teste sensorial (para avaliar o sabor), em dia, hora e local previamente combinados. O teste terá a duração aproximada de 15 minutos.

Serão oferecidos à criança, em colheres descartáveis, xaropes de sabores diferentes. A criança deverá provar as amostras de xarope e dizer (conforme a escala facial) o quanto gostou de cada uma. Os xaropes não contêm nenhum tipo de medicamento.

Não haverá nenhuma compensação financeira relacionada à participação do(a) seu(sua) filho(a). A pesquisa não trará qualquer benefício direto para ele, mas nos ajudará a ter um melhor conhecimento a respeito do produto que estamos desenvolvendo, que em futuros tratamentos poderão beneficiar outras crianças.

A participação de seu filho não é obrigatória, e, a qualquer momento, você ou seu filho poderão desistir de participar e retirar o consentimento, sem qualquer prejuízo à continuidade da pesquisa ou em relação ao pesquisador e a instituição.

Ainda é garantido o sigilo, assegurando a privacidade da identidade dos participantes como também a confidencialidade de todos os resultados obtidos. Somente serão divulgados dados diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa pelos pesquisadores deste projeto. O(a) Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, serão dadas todas as informações que solicitar.

O consumo deste produto não oferece riscos à saúde, contudo se ocorrer algum desconforto durante o teste ou até 12 horas após o teste o participante será encaminhado ao serviço público de saúde.

Após ter sido esclarecido(a) sobre as informações acima, no caso de concordar voluntariamente na permissão da participação do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo, por favor assinar ao final do documento. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Dra. Patrícia Maria Pontes Thé (Pesquisador)
Universidade Federal do Ceará - Departamento de Farmácia
(85) 85-33668281

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Desse modo, concordo que **meu filho(a)** participe, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Fortaleza, ____ de _____ de _____

Assinatura da mãe ou responsável

Nome da criança

Assinatura da criança

Idade (responsável): _____ Estado Civil (responsável): _____

Grau de parentesco com a criança: _____ Sexo (responsável): _____

Escolaridade (responsável): _____

Assinatura do Responsável pelo teste

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará

Rua Coronel Nunes de Melo, 1127- Rodolfo Teófilo

Telefone: 85-33668344

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ANÁLISE SENSORIAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

No presente vimos convidar você para participar voluntariamente, com seu consentimento, do projeto de pesquisa **“Análise sensorial de veículo (GUTE) para preparações extemporâneas de uso em pacientes pediátricos”**, de responsabilidade da pesquisadora Dra. Patrícia Maria Pontes Thé, da Universidade Federal do Ceará – UFC.

O propósito desta pesquisa é verificar as preferências das crianças em relação ao sabor de um produto (veículo), que denominamos de GUTE, que será utilizado no preparo de medicações para crianças. Para obtenção dos dados da pesquisa, será solicitado a você que realize o teste sensorial (para avaliar o sabor), em dia, hora e local previamente combinados. O teste terá a duração aproximada de 15 minutos.

Serão oferecidos a você, em colheres descartáveis, xaropes de sabores diferentes. Você deverá provar as amostras de xarope e dizer (conforme a escala facial) o quanto você gostou de cada uma. Os xaropes não contêm nenhum tipo de medicamento.

Não haverá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação. A pesquisa não trará qualquer benefício direto para você, mas nos ajudará a ter um melhor conhecimento a respeito do produto que estamos desenvolvendo, que em futuros tratamentos poderão beneficiar outras crianças.

A sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você pode desistir de participar e retirar o consentimento, sem qualquer prejuízo à continuidade da pesquisa ou em relação ao pesquisador e a instituição.

Ainda é garantido o sigilo, assegurando a privacidade da identidade dos participantes como também a confidencialidade de todos os resultados obtidos. Somente serão divulgados dados diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa pelos pesquisadores deste projeto. O(a) Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, serão dadas todas as informações que solicitar.

O consumo deste produto não oferece riscos à saúde, contudo se ocorrer algum desconforto durante o teste ou até 12 horas após o teste o participante será encaminhado ao serviço público de saúde.

Após ter sido esclarecido(a) sobre as informações acima, no caso de concordar voluntariamente em participar deste estudo, por favor assinar ao final do documento. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Dra. Patrícia Maria Pontes Thé (Pesquisador)
Universidade Federal do Ceará - Departamento de Farmácia
(85) 85-33668281

Eu, _____, declaro que li as informações contidas neste documento, fui devidamente informado(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Desse modo, concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Fortaleza, ____ de _____ de _____

Assinatura da mãe ou responsável

Idade (responsável): _____ Estado Civil (responsável): _____
Grau de parentesco com a criança: _____ Sexo (responsável): _____
Escolaridade (responsável): _____

Assinatura do Responsável pelo teste

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

**Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127- Rodolfo Teófilo
Telefone: 85-33668344**

**APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO A SER APLICADO AOS
RESPONSÁVEIS DAS CRIANÇAS SAUDÁVEIS**

Dados sobre os responsáveis:

Código do responsável: _____ Sexo : _____ Idade: _____ Estado Civil: _____

Grau de parentesco com a criança: _____

Escolaridade: _____

Dados sobre as crianças:

Código da criança: _____ Sexo: _____ Idade: _____

1 - Seu filho tem alguma doença crônica?

() Não () Sim Qual(Quais)? _____

2 - Seu filho toma algum medicamento de uso contínuo?

() Não () Sim Qual(Quais)? _____

3 - Seu filho tem alguma alergia?

() Não () Sim A que? _____

4 - Seu filho já passou mal por causa de algum medicamento?

() Não () Sim Qual medicamento? _____

O que ele sentiu? _____

5 - O seu filho está doente no momento?

() Não () Sim O que ele tem? _____

Está tomando algum medicamento para tratar dessa doença?

() Não () Sim Qual(Quais)? _____

6 - Você já teve que fazer modificação em algum medicamento para dar ao seu filho? Ex.

Partir ou dissolver comprimidos, misturar com alimentos?

() Não () Sim () Não lembra

Se sim, em qual medicamento foi feita? _____

Se sim, qual modificação feita?

() Partir comprimido () Dissolver comprimido () Misturar com alimento

() Outra Qual? _____

APÊNDICE E - FORMULÁRIO DE REGISTRO DA ANÁLISE SENSORIAL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E SEUS RESPONSÁVEIS

Teste:		Data:	Responsável:		
Produto:		Amostras:			
		A-	B-	C-	
PROVADOR		AMOSTRA/CÓDIGO			
Nº	NOME				
01		A	B	C	
02		B	C	A	
03		C	A	B	
04		A	C	B	
05		C	B	A	
06		B	A	C	
07		A	B	C	
08		B	C	A	
09		C	A	B	
10		A	C	B	
11		C	B	A	
12		B	A	C	
13		A	B	C	
14		B	C	A	
15		C	A	B	
16		A	C	B	
17		C	B	A	
18		B	A	C	
19		A	B	C	

20		B	C	A
21		C	A	B
22		A	C	B
23		C	B	A
24		B	A	C
25		A	B	C
26		B	C	A
27		C	A	B
28		A	C	B
29		C	B	A
30		B	A	C
31		A	B	C
32		B	C	A
33		C	A	B
34		A	C	B
35		C	B	A
36		B	A	C

**APÊNDICE F – ESCALAS HEDÔNICAS MISTAS FACIAIS-VERBAIS
ESPECÍFICAS PARA GÊNERO**

1	2	3	4	5	6	7
						
Detestei	Não gostei de jeito nenhum	Não gostei	Nem gostei nem desgostei	Gostei	Gostei muito	Adorei
1	2	3	4	5	6	7
						
Detestei	Não gostei de jeito nenhum	Não gostei	Nem gostei nem desgostei	Gostei	Gostei muito	Adorei

APÊNDICE G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PARTICIPAÇÃO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ANÁLISE SENSORIAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para responsáveis de crianças menores de quatro anos de idade

Convido você para participar voluntariamente e autorizar a criança internada pela qual você é responsável a participar do projeto de pesquisa “Avaliação sensorial de veículo desenvolvido para preparações extemporâneas de uso em pacientes pediátricos”, de responsabilidade da pesquisadora Marina dos Santos Garruti de Medeiros, da Universidade Federal do Ceará – UFC.

Esta pesquisa está sendo feita para verificar a aceitação de um produto que chamamos de GUTE, utilizado para preparar medicações para crianças. Caso aceite, a medicação da criança seja preparada com o produto, ao invés do que é feito normalmente com água, o que deixará a medicação com sabor de morango, menta ou neutro. Essa mudança não vai atrapalhar o tratamento da criança e o tratamento dele(a) continuará normalmente. No momento em que a formulação for oferecida à criança, será pedido a você que avalie o quanto ele (ela) gostou do sabor da medicação através de uma escala com desenhos de expressões faciais que vão representar a reação da criança. No dia seguinte, o sabor da formulação será trocado para que seja avaliado da mesma forma que o anterior, até que sejam avaliados os três sabores. A partir do quarto dia, seu filho continua utilizando o produto na medicação, com os mesmos sabores, um para cada dia.

Não haverá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação. A pesquisa não trará qualquer benefício direto para você, mas nos ajudará a ter um mais conhecimento a respeito do produto que estamos desenvolvendo, que em futuros tratamentos poderão beneficiar outras crianças. A sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você pode desistir de participar e retirar o consentimento, sem qualquer prejuízo à continuidade da pesquisa ou em relação ao pesquisador e a instituição.

Ainda é garantido o sigilo, assegurando a privacidade da identidade dos participantes como também a confidencialidade de todos os resultados obtidos. Somente serão divulgados dados diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa pelos pesquisadores deste projeto. O(a) Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, serão dadas todas as informações que solicitar.

O consumo deste produto não oferece riscos à saúde, contudo algumas crianças podem desenvolver reações alérgicas a algum componente da fórmula. Por isso o seu filho será observado com precaução e caso ele apresente alguma reação, a administração será interrompida e serão tomados os cuidados necessários.

Após ter sido esclarecido (a) sobre as informações acima, no caso de concordar voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine este documento. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Eu, _____, declaro que li as informações contidas neste documento, fui devidamente informado(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação da criança. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Desse modo, concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito e concordo que a criança pela qual sou responsável seja incluída na pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante

Marina dos Santos Garruti de Medeiros
(Responsável pela pesquisa)
Farmacêutica
Mestranda em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Ceará
Tel.: 85 - 96092060

**ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:
Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127- Rodolfo Teófilo. Telefone: 85-33668344**

APÊNDICE H - FORMULÁRIO DE ANÁLISE SENSORIAL

<u>Prontuário:</u>	<u>Leito:</u>	<u>Paciente:</u>	<u>Responsável:</u>
--------------------	---------------	------------------	---------------------

Data	Reação
Sabor:	
Valor da escala hedônica dado pelo responsável	Evolução clínica
Obs:	
Data	Reação
Sabor:	
Valor da escala hedônica dado pelo responsável	Evolução clínica
Obs:	
Data	Reação
Sabor:	
Valor da escala hedônica dado pelo responsável	Evolução clínica
Obs:	