



Andreia Raquel Lopes de Carvalho

MEDICAMENTOS MANIPULADOS PARA USO PEDIÁTRICO

CONJUNTURA ATUAL E PERSPETIVAS FUTURAS

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular
do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sob orientação
da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino.

junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Andreia Raquel Lopes de Carvalho

Medicamentos manipulados para uso pediátrico

Conjuntura atual e perspetivas futuras

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular
do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sob orientação
da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino.

junho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Referências das imagens:

http://www.lojaroster.com.br/upload/produtos/big/gral-com-pistilo_20134261287.jpg, acessido a 21-06-2015

<http://m.rgbimg.com/cache/wwwjz/users/r/re/remus20/600/oAA7Fhc.jpg>, acessido a 21-06-2015

<http://aletp.com/wp-content/uploads/2011/06/ursinho-gripado-doente.jpg>, acessido a 21-06-2015

Eu, Andreia Raquel Lopes de Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146941, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada está referenciada na bibliografia desta monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 25 de junho de 2015

(Andreia Raquel Lopes de Carvalho)

A Tutora

(Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino)

A Aluna

(Andreia Raquel Lopes de Carvalho)

Agradecimentos

À minha tutora, Professora Doutora Carla Vitorino, por toda a disponibilidade e acessibilidade demonstradas ao longo da realização da minha monografia e, acima de tudo, por toda a ajuda e dedicação.

Ao meu namorado, a toda a família e aos amigos do coração, por todo o apoio e toda a paciência demonstrados nas horas difíceis.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| CAPÍTULO 1: MEDICAMENTOS MANIPULADOS | 9 |
| 1.1. Introdução | 9 |
| 1.2. Enquadramento legal do medicamento manipulado | 10 |
| 1.3. Preparação de medicamentos manipulados..... | 12 |
| 1.4. Vantagens dos medicamentos manipulados..... | 13 |
| 1.5. Aspetos económicos..... | 14 |
| | |
| CAPÍTULO 2: MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PEDIATRIA..... | 16 |
| 2.1. Terapêutica farmacológica em pediatria: aspetos gerais..... | 16 |
| 2.2. Farmacocinética..... | 16 |
| 2.2.1. Absorção..... | 16 |
| 2.2.2. Distribuição..... | 17 |
| 2.2.3. Metabolismo..... | 18 |
| 2.2.4. Excreção | 18 |
| 2.3. Farmacodinamia..... | 18 |
| 2.4. Medicamentos manipulados em pediatria: realidade atual do problema | 19 |
| 2.5. Princípios de prescrição: ajuste de doses | 20 |
| 2.6. Formulações orais..... | 21 |
| 2.6.1. Formulações orais líquidas | 21 |
| 2.6.2. Formulações orais sólidas | 22 |
| 2.7. Especialidades farmacêuticas não aprovadas em pediatria | 22 |
| 2.7.1. Riscos associados à manipulação de formas farmacêuticas para adultos | 23 |
| | |
| CAPÍTULO 3: PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PEDIATRIA..... | 25 |
| 3.1. Experiência num Hospital Central e numa Farmácia Comunitária | 25 |
| | |
| CAPÍTULO 4: CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS..... | 27 |
| | |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 28 |
| | |
| ANEXOS | 29 |
| Anexo 2 | 30 |
| Anexo 3 | 31 |
| Anexo 4 | 32 |
| Anexo 5 | 33 |

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPF – Boas Práticas de Farmácia

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

FGP – Formulário Galénico Português

FIP – Federação Internacional Farmacêutica

FP – Farmacopeia Portuguesa

INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e
do Medicamento

RESUMO

A prescrição de medicamentos em pediatria continua a ser um tema crítico, devido ao reduzido número de ensaios clínicos nesta população alvo, apesar de todas as iniciativas que têm vindo a ser implementadas para promover o desenvolvimento de medicamentos pediátricos. Tal situação limita em grande parte as opções terapêuticas disponíveis, o que resulta frequentemente na administração de medicamentos não testados especificamente nesta faixa etária.

Os medicamentos manipulados, na qualidade de medicamentos preparados de forma individualizada e dirigida a grupos populacionais com características especiais, assumem assim um papel importante na satisfação das necessidades terapêuticas em pediatria, colmatando a inexistência de certas especialidades farmacêuticas, uma vez que permitem o ajuste de dosagens e a preparação de formas farmacêuticas mais adequadas à administração neste tipo particular de doentes.

Em Portugal, tal como na grande maioria dos países, de acordo com a legislação em vigor, cabe ao farmacêutico a supervisão da preparação e dispensa de medicamentos manipulados, sendo considerado um elemento chave na interação com os doentes e com os outros profissionais de saúde.

Palavras-chave: crianças, medicamentos manipulados, necessidades terapêuticas, população pediátrica.

ABSTRACT

The prescription of medication in children remains a critical issue, due to the low number of clinical trials involving this target population, despite all the initiatives that have been implemented to promote the development of paediatric medicines. This situation largely limits the therapeutic options available, which often results in the off-label use of medicines not specifically tested for children.

The compounded drugs, as medicines prepared individually and addressed to special population groups, present an important role in meeting the therapeutic needs in paediatrics, since they overcome the lack of certain drug products. They are specially used when dosage adjustment is required and to prepare dosage forms for a more convenient administration in these particular patients.

In Portugal, as in most countries, according to current legislation, the pharmacist is responsible for the supervision of the preparation and dispensing of compounded drugs, being considered a key element in the interaction with patients and other health professionals.

Keywords: children, compounded drugs, therapeutic needs, paediatric population.

CAPÍTULO I: MEDICAMENTOS MANIPULADOS

1.1. Introdução

Durante séculos a Farmácia Galénica era baseada apenas no conhecimento empírico, ao contrário do que acontece atualmente, em que a obtenção de medicamentos pressupõe conhecer inteiramente as propriedades físicas, químicas e biológicas dos produtos utilizados nas preparações, bem como os fins a que elas se destinam, exigindo que o farmacêutico possua um saber científico consistente.(1)

O farmacêutico é o profissional de saúde com formação avançada na manipulação, utilização e avaliação dos efeitos dos medicamentos, devendo para tal respeitar os princípios enunciados no seu código de ética e assegurar a máxima qualidade nos serviços que presta. A sua principal responsabilidade é assim promover o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, garantindo a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral. O aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos doentes são algumas das suas atividades no âmbito dos cuidados farmacêuticos. (2) Estes visam assegurar uma correta prescrição dos medicamentos, prevenir a ocorrência de interações medicamento-medimento e medicamento-alimento, evitar o aparecimento de reações adversas a fármacos e minimizar tratamentos desnecessários. (3)

O uso racional dos medicamentos pode definir-se como a utilização do medicamento previamente selecionado e dispensado corretamente, administrado na hora e em doses apropriadas, com intervalos de tempo e duração de tratamento adequados, verificando-se uma relação benefício/risco e benefício/custo positiva. A comunicação com o utente assume aqui um papel fundamental, exigindo uma adaptação da linguagem ao seu nível sociocultural. (2)

Os medicamentos são considerados uma parte fundamental e crítica dos serviços de saúde em todas as sociedades e culturas. Quando se encontram disponíveis, eles são utilizados constantemente na prevenção e no tratamento de diversas patologias, contribuindo definitivamente para o aumento da esperança de vida e também para a melhoria da qualidade de vida da população.(3) Os medicamentos podem classificar-se em dois grandes grupos: os especializados e os manipulados. Consideram-se medicamentos especializados ou especialidades as preparações farmacêuticas apresentadas no mercado em embalagem própria, destinadas a ser entregues ao consumidor e com uma designação ou marca privativa. Os medicamentos manipulados são definidos como medicamentos preparados de forma individualizada e dirigida

a grupos populacionais com características especiais, para os quais os medicamentos industrializados não dão uma resposta adequada, mostrando ser imprescindíveis nestas situações.(4)

Em Portugal, tal como na grande maioria dos países, de acordo com a legislação em vigor, cabe aos farmacêuticos a supervisão da preparação e dispensa de medicamentos manipulados, constituindo um importante fator de proximidade com os doentes e com os outros profissionais de saúde. (5) O farmacêutico responsável pela preparação do medicamento deve regular as condições específicas a que deve obedecer a preparação e dispensa do medicamento manipulado. A preparação de medicamentos manipulados só se pode realizar se não existirem no mercado especialidades farmacêuticas com igual dosagem ou apresentadas sob a forma farmacêutica pretendida e apenas no caso de se destinarem a aplicação cutânea, serem preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico, se destinarem a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas. (4)

1.2. Enquadramento legal do medicamento manipulado

A legislação portuguesa dispensa os medicamentos manipulados da apresentação de processos de pedido de autorização de introdução no mercado (AIM). No entanto, os medicamentos manipulados dispõem de legislação própria. (6)

A prescrição e preparação de medicamentos manipulados são reguladas pelo Decreto-lei n° 95/2004, de 22 de Abril. Este define o medicamento manipulado como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico. Uma fórmula magistral é qualquer medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina. Um preparado oficial é qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço. (4) Estes medicamentos podem ser objeto de uma preparação antecipada desde que constem da lista aprovada pelo INFARMED, assumam a forma de preparação multidoso e sejam distribuídos em embalagens de dose única. (7)

Em 1992, a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) desenvolveu diretrizes para os serviços farmacêuticos sobre o tema “Boas práticas de farmácia nas áreas da farmácia comunitária e hospitalar”. (3) Estas diretrizes vão além das indicadas pela legislação nacional e enumeram quatro papéis principais nos quais se espera o envolvimento ou a supervisão dos farmacêuticos:

1. Preparação, aquisição, armazenamento, distribuição, administração, dispensa e eliminação de produtos de saúde;
2. Gestão efetiva da terapêutica medicamentosa;

3. Manutenção e melhoria do desempenho profissional;

4. Contribuição para a melhoria da efetividade do sistema de saúde e da saúde pública.(3)

Mais tarde, as boas práticas de farmácia (BPF) a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar são aprovadas pela Portaria n.º594/2004, de 2 de junho.(7) As BPF constituem recomendações do Formulário Galénico Português (FGP) e são definidas como normas orientadoras que os farmacêuticos devem ter em conta, de forma a garantirem a qualidade dos medicamentos preparados em pequena escala. Desta forma, estabelecem um conjunto de condições gerais que garantem um padrão de qualidade que proporciona uma harmonização da qualidade dos medicamentos preparados em diferentes locais. (6)

O FGP foi adotado pelas autoridades como critério oficial para a concretização da definição de preparado oficial em Portugal. Por este motivo, é um instrumento de trabalho, que, hoje em dia, é correntemente usado quer nas farmácias de oficina quer nas farmácias hospitalares, apoiando os farmacêuticos na preparação e na dispensa de medicamentos manipulados. O seu conteúdo não se restringe a monografias de preparações farmacêuticas, englobando também todas as informações referentes aos medicamentos manipulados, nomeadamente a legislação em vigor e recomendações técnicas relativas à preparação, embalagem, rotulagem, controlo de qualidade, conservação e estabilidade dos medicamentos manipulados. (6)

Na elaboração do FGP optou-se por incluir as preparações correspondentes aos medicamentos manipulados com grande frequência nas farmácias portuguesas e preparações que colmatam a inexistência de certas especialidades farmacêuticas no mercado português. Além destas, também se considerou vantajoso incluir preparações extraídas de formulários nacionais e estrangeiros e preparações inscritas na Farmacopeia Portuguesa (FP). Desta forma, o FGP encontra-se adaptado às necessidades da terapêutica contemporânea, contribuindo para a qualidade dos medicamentos preparados nas farmácias portuguesas e para a sua padronização e uniformização a nível nacional. (6)

A FP é definida como um documento oficial que define e estabelece as normas e requisitos técnicos a que devem obedecer as matérias-primas, substâncias de uso farmacêutico, métodos analíticos e fármacos usados em Portugal. (8) Uma vez que este documento define os requisitos a que as formas medicamentosas e os fármacos devem obedecer e os métodos de análise a observar, é considerado um elemento de garantia da qualidade dos medicamentos, que necessita de estar permanentemente em atualização. Compete à Comissão da Farmacopeia Portuguesa elaborar, rever, atualizar e interpretar a FP, bem como emitir parecer sobre os assuntos a esta ligados, por sua iniciativa ou a solicitação do conselho de administração do INFARMED. (9)

1.3. Preparação de medicamentos manipulados

A formação técnico-científica dos farmacêuticos confere-lhes competências únicas para preparar e disponibilizar aos doentes os medicamentos mais adequados ao seu perfil fisiopatológico e proporcionar aos prescritores estratégias terapêuticas que, de outro modo, não seriam viáveis. (6) O farmacêutico responsável pela preparação do medicamento manipulado deve assegurar a qualidade da sua preparação e verificar a sua segurança, no que diz respeito às doses da(s) substância(s) ativa(s) e à existência de interações que possam pôr em causa a ação do medicamento ou a segurança do utente, tendo em conta as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas pela Portaria nº594/2004, de 2 de junho. (4) Assim, as operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo devem efetuar-se num espaço adequado, concebido para esses fins e localizado no interior da farmácia ou do serviço farmacêutico hospitalar. Além disso, as instalações e os equipamentos deverão adequar-se às formas farmacêuticas, à natureza dos produtos e à dimensão dos lotes preparados. (7)

O método de preparação do medicamento manipulado deve basear-se na prescrição, nos formulários galénicos, nas farmacopeias ou noutra fonte bibliográfica adequada e deve ser sempre documentado, preenchendo criteriosamente a ficha de preparação do respetivo medicamento manipulado (pode consultar-se no anexo I um exemplar da ficha de preparação de um manipulado). (6) Na preparação de um medicamento manipulado só podem ser utilizadas matérias-primas inscritas na FP ou outras farmacopeias previstas na lei e desde que os medicamentos que as contenham não tenham sido objeto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito. (4) Para garantir a boa qualidade do medicamento manipulado deve proceder-se a todas as verificações necessárias no final da preparação, incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos, sendo que os resultados dos ensaios de verificação efetuados devem ser registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado. (7) Deve ainda ser definido um prazo de utilização para cada medicamento, que é atribuído tendo em conta a bibliografia existente na farmácia. Na ausência de dados bibliográficos ou experimentais, aplicam-se as regras gerais constantes do FGP, a consultar no anexo 2. (6)

Além de todo o processo de preparação, é necessário elaborar um folheto informativo direcionado ao doente, onde se descreva a composição e as precauções de utilização. Assim, no ato da dispensa de um medicamento manipulado, o farmacêutico deve facultar ao doente uma informação completa, de modo a garantir a sua adesão à terapêutica e a promover a correta utilização do medicamento, assim como o seu uso racional. (2)

1.4. Vantagens dos medicamentos manipulados

O doente como elemento central do sistema de saúde deve ter acesso aos medicamentos mais adequados ao seu perfil fisiopatológico, os quais poderão ser produzidos pela indústria farmacêutica ou preparados em pequena escala pelos farmacêuticos comunitários ou hospitalares. (10)

Muitas vezes os medicamentos produzidos industrialmente não são adequados às necessidades farmacoterapêuticas de determinados doentes ou os produtos desejados não estão incluídos no conjunto dos medicamentos disponibilizados pela indústria farmacêutica. Nestas situações, os farmacêuticos são solicitados a preparar medicamentos manipulados de forma a preencher as lacunas da indústria farmacêutica. A preparação de medicamentos manipulados surge assim como uma possibilidade de personalizar a terapêutica de doentes específicos. Por exemplo, no controlo da dor em doentes oncológicos, recorre-se frequentemente à administração de analgésicos opiáceos, em intervalos curtos, em doses superiores às dosagens das especialidades farmacêuticas disponíveis. Para satisfazer as necessidades destes doentes e minimizar o número de administrações necessárias, são preparados supositórios com dosagens de morfina superiores às dos medicamentos industrializados. (5)

Em situações em que a via oral se encontra comprometida, é importante a possibilidade de se adequar a forma farmacêutica do medicamento às necessidades individuais do doente, sendo necessário, na maioria dos casos, proceder à preparação de formas farmacêuticas suscetíveis de serem administrados pelas vias disponíveis. (10) Também pode suceder que os medicamentos industrializados incluam excipientes não tolerados por alguns doentes. Nestes casos, procede-se à preparação de medicamentos personalizados, isentos de certos componentes como, por exemplo, conservantes, antioxidantes, corantes ou aromatizantes, com o objetivo de evitar a ocorrência de reações alérgicas, nomeadamente episódios de asma. (5)

Em dermatologia, pediatria, geriatria, oncologia e nos casos de doentes insuficientes renais ou hepáticos é frequente as dosagens dos medicamentos industrializados disponíveis não serem adequadas às suas necessidades. Nestas situações, torna-se imprescindível a personalização da terapêutica, através da preparação individualizada de medicamentos com as dosagens pretendidas. Tendo em conta o número limitado de especialidades farmacêuticas disponíveis para uso pediátrico é muito comum a preparação de medicamentos manipulados apresentados sob as formas farmacêuticas mais adequadas para administração em doentes pediátricos e simultaneamente fáceis de dosear. Em pediatria, tem-se verificado frequentemente a necessidade de administrar substâncias ativas que apenas são disponibilizadas pela indústria farmacêutica com indicações terapêuticas para adultos. Esta necessidade abrange um conjunto muito extenso de substâncias ativas, como a acetazolamida, captopril, espironolactona, fenobarbital,

furosemida, hidrocortisona, nitrofurantoína, ranitidina, trimetoprim, para as quais, se recorre habitualmente à preparação de formas líquidas orais. (5) Além disso, em pediatria é importante promover a adesão à terapêutica, especialmente quando esta é prolongada. Por este motivo, é muito vantajoso poder preparar um medicamento manipulado com características organolépticas que ofereçam um sabor e um aroma agradáveis. (11) Em afeções dermatológicas, a manipulação de medicamentos apresenta grandes vantagens por permitir adequar a dosagem da substância ativa ou das suas associações e, ao mesmo tempo, por permitir adequar a base (excipiente) do medicamento semi-sólido ou líquido, ao tipo de pele (por exemplo, nos casos de peles acneicas e seborreicas) e ao estado da dermatose (aguda ou crónica). Por exemplo, a utilização de corticosteróides no tratamento de patologias dermatológicas requer frequentemente produtos com dosagens substancialmente inferiores às dos medicamentos industrializados disponíveis. (5)

Os medicamentos manipulados oferecem ainda a possibilidade de administrar associações de substâncias ativas que não se encontram disponíveis no mercado dos medicamentos industrializados, desde que essas associações apresentem justificação do ponto de vista farmacoterapêutico. Esta necessidade sente-se frequentemente em dermatologia, oncologia e no controlo da dor em doentes crónicos. Por exemplo, em situações de psoríase, torna-se útil associar corticosteróides, agentes queratolíticos (o ácido salicílico ou a tretinoína), alcatrões e agentes hidratantes (a ureia ou o lactato de amónio), tendo em conta a natureza específica da patologia. No controlo da dor em doentes crónicos é comum recorrer-se a associações de substâncias ativas, como por exemplo, o dextrometorfano a analgésicos opiáceos (morfina), tendo em vista atenuar a tolerância devida à administração frequente destas substâncias. A manipulação de substâncias citotóxicas constitui uma prática generalizada, uma vez que a terapêutica individualizada dos doentes oncológicos exige que doses das substâncias ativas a associar sejam ajustadas tendo em conta a situação patológica do doente. (5)

No que se refere à nutrição parentérica, a sua preparação é individualizada, a composição dos produtos é ajustada às necessidades específicas de cada doente e constitui uma prática habitual, com especial relevância em neonatologia e pediatria. (5)

1.5. Aspectos económicos

Existem várias substâncias ativas de utilidade terapêutica comprovada cujas especialidades farmacêuticas, por vários motivos, por vezes exclusivamente de ordem económica, são descontinuadas pela indústria ou não chegam a ser introduzidas no mercado como, por exemplo, as substâncias órfãs. Estas são substâncias cujas especialidades farmacêuticas apresentam uma produção industrial que não é economicamente rentável, por se destinarem a um número reduzido de doentes. A preparação de medicamentos manipulados assume um papel

importante não só neste domínio, mas também no preenchimento de nichos não preenchidos pela indústria farmacêutica, como acontece, em grande extensão, em pediatria, dermatologia, gastroenterologia, geriatria, ginecologia, oncologia, otorrinolaringologia e oftalmologia. (5)

O Decreto-lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro estabelece que os medicamentos manipulados são comparticipados em 30% desde que constem da lista a aprovar anualmente por despacho do Ministro da Saúde, mediante proposta do conselho de administração do INFARMED. (12) Podem ser objeto de comparticipação, em 30% do respetivo preço, os medicamentos manipulados em que se verifique a inexistência no mercado de uma especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa e na forma farmacêutica pretendida; a existência de uma lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente e a necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às necessidades terapêuticas de populações específicas. (13)

Os medicamentos manipulados comparticipados devem ser prescritos mediante receita médica, indicando a(s) substância(s) ativa(s), a respetiva concentração, o excipiente ou os excipientes aprovados e a forma farmacêutica. No entanto, não são comparticipados os medicamentos cujas prescrições médicas façam referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos. (13)

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é estabelecido pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Esta define que o cálculo do preço de venda ao público é efetuado com base no valor dos honorários de preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. (14)

O cálculo dos honorários de preparação tem por base um fator (F) cujo valor é de 4 (euros). Os honorários são calculados conforme as formas farmacêuticas do produto acabado e as quantidades preparadas. Os valores relativos às matérias-primas são definidos multiplicando o valor de aquisição por um fator dependente das unidades em que são utilizadas ou dispensadas. Os valores relativos aos materiais de embalagem são definidos multiplicando o valor de aquisição pelo fator 1,2. (14)

O preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é deduzido através da aplicação da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) × 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor. (14)

CAPÍTULO 2: MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PEDIATRIA

2.1. Terapêutica farmacológica em pediatria: aspetos gerais

A farmacologia avalia a resposta do organismo à administração de um fármaco e centra-se na relação entre a eficácia terapêutica e a sua toxicidade. No adulto considera-se bem estudada, no entanto, em pediatria não se trata apenas de prescrever um medicamento ajustando proporcionalmente as doses do adulto segundo o peso e a superfície corporal da criança. O conhecimento da farmacocinética e da farmacodinamia é fundamental num organismo em constante desenvolvimento e maturação para uma terapêutica efetiva, segura e racional. (15)

Em farmacologia, além de se verificarem diferentes respostas aos fármacos entre o adulto e a criança, também se verifica entre crianças de diferentes idades. Os diferentes grupos etários, desde o nascimento à idade adulta, podem ser definidos da seguinte forma: o período neonatal até aos 28 dias após o nascimento; a primeira infância divide-se em dois períodos, o primeiro dos 28 dias até ao fim do 1º ano de idade, o segundo de 1 aos 2 anos; a segunda infância entre os 2 e os 6 anos; a terceira infância dos 6 aos 10-12 anos; a pré-puberdade dos 10-12 anos até aos 12-14 anos; a puberdade dos 12-14 anos até aos 14-16 anos e a adolescência dos 14-16 até aos 18-20 anos. (16)

2.2. Farmacocinética

Os processos fisiológicos que influenciam as variáveis farmacocinéticas na criança alteram significativamente nos primeiros anos de vida, especialmente nos primeiros meses. A passagem dos fármacos pelo organismo pode ser dividida nas seguintes fases: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Existem claras distinções a observar nestes mecanismos entre as idades inferiores a 2 anos e idades superiores a 2 anos. (17)

2.2.1. Absorção

A absorção define-se como o processo pelo qual os fármacos atingem o meio interno e pode processar-se a vários níveis, dependendo da via de administração. (16)

Via Oral

A via oral é das mais utilizadas, pela sua conveniência e facilidade na administração. No entanto, é influenciada pelo pH gástrico e pela motilidade intestinal. O grau de acidez gástrico

da criança difere do grau de acidez do adulto até aos 6 anos de idade, sendo que nos dois primeiros dias de vida os valores de pH são altos (6 a 8), de seguida descem bruscamente, embora se mantenham elevados relativamente aos do adulto. (16)

Por sua vez, o esvaziamento gástrico só atinge valores compatíveis com os do adulto entre os 6 e os 8 meses de idade. O atraso do esvaziamento gástrico afeta a biodisponibilidade do fármaco: por um lado, atrasa a velocidade de absorção e o tempo de concentração máxima, por outro, o fármaco permanece mais tempo em contacto com a mucosa, aumentando a sua absorção. (15)

Em pediatria, os medicamentos apresentam-se maioritariamente na forma de xaropes ou suspensões, tendo em conta a dificuldade ou incapacidade da criança deglutir formas farmacêuticas sólidas. (15)

Via Retal

O pH retal no adulto é praticamente neutro, enquanto na criança é básico, podendo esta diferença afetar a disponibilidade do fármaco. A via retal possibilita uma menor metabolização hepática, no entanto, está associada a uma absorção errática. (16) Normalmente, recorre-se à via retal em situações em que não se pode usar a via oral devido a náuseas, vómitos ou convulsões. (15)

Via cutânea

A absorção através da pele está inversamente relacionada com a sua espessura e diretamente relacionada com o seu grau de hidratação. Desta forma, a absorção de fármacos por via cutânea encontra-se especialmente aumentada no recém-nascido. Por este motivo, existem determinados produtos que não devem ser usados ou devem ser utilizados com muita precaução, devido aos perigos inerentes à sua aplicação. (16)

2.2.2. Distribuição

A distribuição dos fármacos no organismo depende não só da distribuição de água nos diferentes compartimentos, mas também do conteúdo em gordura, da ligação às proteínas plasmáticas e do grau de desenvolvimento da barreira hematoencefálica. (16) Existem algumas situações que podem modificar o volume de distribuição como, por exemplo, a presença de cistites, derrames, a obesidade e a desidratação. (15)

No adulto, a água representa cerca de 60% do peso total do corpo, enquanto no recém-nascido é da ordem dos 75%. O fluido extracelular também varia em função da idade: num prematuro representa cerca de 50% da água total, aos 6 meses diminui para 35%, representando 20 a 25% a partir do primeiro ano de idade, altura em que se aproxima dos valores do

adulto (20%). (16) Nos recém-nascidos a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas está diminuída, por um lado, devido à baixa quantidade proteica, por outro, devido à baixa afinidade comparativamente à do adulto. Isto traduz-se numa maior percentagem de fármaco livre, capaz de atuar sobre os recetores, aumentando a eficácia terapêutica ou a toxicidade. (15)

2.2.3. Metabolismo

O fígado é o principal órgão responsável pelo metabolismo dos fármacos, respondendo mais rapidamente aos indutores enzimáticos no recém-nascido do que no adulto, o que leva a uma grande variabilidade interindividual. (15)

Por sua vez, a grande maioria dos sistemas enzimáticos que participam na metabolização dos fármacos apresenta uma atividade reduzida no recém-nascido. Em geral, as reações de metabolização (oxidação, redução, hidrólise, conjugação) são catalisadas por enzimas que se encontram predominantemente no fígado, localizadas a nível dos microsomas. Este conhecimento leva a que haja uma maior precaução na administração de determinados fármacos, evitando doses que possam contribuir de alguma forma para o aumento de eventuais efeitos tóxicos. (16)

2.2.4. Excreção

A principal via de eliminação dos fármacos é a renal. A capacidade funcional dos rins depende da filtração glomerular, da secreção tubular e da reabsorção. (15) Sabe-se que o fármaco aparece na urina por filtração glomerular e secreção tubular. A taxa de filtração glomerular no recém-nascido é cerca de 35% relativamente à da criança mais velha. Por sua vez, a secreção tubular é também reduzida, levando à diminuição da excreção de certos fármacos. (16)

2.3. Farmacodinamia

A farmacodinamia pode definir-se como o estudo dos mecanismos de ação dos medicamentos no organismo. Para muitos fármacos existe uma relação proporcional entre a concentração plasmática e a resposta farmacológica, no entanto, nas crianças, as enzimas e os recetores não estão sempre presentes ou nem sempre estão funcionais, variando continuamente em cada etapa do seu desenvolvimento. Por este motivo, a resposta aos medicamentos pode ser diferente da esperada. (15)

Aquando da administração de um medicamento, deve ter-se em conta o efeito que este pode produzir sobre o crescimento e o desenvolvimento da criança, assim como o efeito que o mesmo pode ter sobre o seu desenvolvimento intelectual. (15)

2.4. Medicamentos manipulados em pediatria: realidade atual do problema

Até ao final dos anos 90, havia poucos incentivos para a realização de ensaios clínicos em doentes pediátricos pelos fabricantes de produtos farmacêuticos. Em 1997, a Lei de Modernização da FDA veio oferecer à indústria farmacêutica mais seis meses de exclusividade de mercado, como incentivo para a realização de estudos em pediatria. Além disso, ofereceu também um incentivo financeiro que veio estimular os estudos clínicos focados na pediatria, resultando num pequeno aumento de medicamentos aprovados para uso pediátrico. No entanto, alguns destes ensaios clínicos são realizados para testar novas terapias para doenças específicas na pediatria. Como tal, têm benefícios bastante limitados para as crianças e uma expressão muito reduzida no mercado farmacêutico. (18) Ou seja, a menos que uma doença afete em grande medida a população pediátrica, a maioria dos medicamentos continua a não ser licenciada para uso pediátrico. Isto acontece por ser um segmento de mercado reduzido, o que limita a rentabilidade do investimento, por se verificar um potencial atraso na comercialização do medicamento e ainda por todas as exigências do ponto de vista ético e legal. (19)

Assim, durante o processo de desenvolvimento de medicamentos para a população pediátrica, as indústrias farmacêuticas deparam-se com vários desafios, nomeadamente a nível da realização de ensaios clínicos, uma vez que estes exigem uma atenção especial no que respeita ao seu planeamento e à sua condução, pois trata-se de uma população bastante vulnerável. As principais dificuldades consistem em encontrar estratégias de amostragem adequadas, escolher os métodos apropriados para recolha e análise de dados e gerar o conhecimento sobre a segurança, a eficácia, a farmacocinética e a farmacodinamia. Em última análise, o maior obstáculo consiste em determinar a dose e o regime posológico mais adequados. Contudo, a quantidade e a qualidade de informação pediátrica têm crescido, devido ao aumento do número de ensaios clínicos em crianças nos últimos anos. Neste sentido, a EMA reconheceu a necessidade de serem estabelecidas obrigações legais para as indústrias farmacêuticas relativamente à realização de estudos pediátricos. (20)

Por sua vez, os medicamentos existentes, muitas vezes, não se destinam especificamente a uso pediátrico, porque apresentam dosagens excessivas e encontram-se sob formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) que são de difícil administração em pediatria. (21) Além das dosagens e das formas farmacêuticas, o sabor, o odor e a textura são três fatores que devem ser tidos em conta na administração dos medicamentos, pois as crianças rejeitam frequentemente a administração repetida de um medicamento desagradável ou doloroso. (22) A inexistência de apresentações adaptadas às necessidades dos doentes pediátricos conduz à elaboração de fórmulas magistrais ou à manipulação de formas farmacêuticas disponíveis para adultos. (20). No anexo 3 encontram-se exemplos de algumas substâncias ativas correntemente usadas na terapêutica pediátrica. (21)

Preparar um medicamento manipulado tem como objetivo final obter um medicamento eficaz, estável, fácil de preparar, com aspeto e sabor agradáveis, fácil de administrar e bem tolerado. Na preparação de um medicamento para crianças, a idade é um fator determinante para escolher a forma farmacêutica e a concentração mais adequadas. Além disso, os excipientes devem ser seguros para qualquer grupo etário pediátrico. No anexo 4 encontra-se uma tabela com os excipientes habitualmente usados na preparação de medicamentos manipulados e principais recomendações. (11) Os diferentes grupos etários dentro da população pediátrica, como já foi referido anteriormente, requerem doses muito diferentes do mesmo princípio ativo, devido à variação do peso ou da superfície corporal e ainda às diferenças na farmacocinética e na farmacodinamia. No caso de medicamentos destinados a patologias comuns, como as infeções, geralmente estão disponíveis especialidades farmacêuticas adequadas para a sua administração em crianças, mas em determinadas patologias, como a hipertensão, a insuficiência cardíaca e o cancro, entre muitas outras, existem poucos medicamentos disponíveis numa forma farmacêutica adequada para o seu uso. (15) A epilepsia, as arritmias cardíacas, a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca congestiva, as úlceras duodenais e gástricas, o refluxo gastro-esofágico e as infeções bacterianas, são exemplos de patologias em que não existem medicamentos nas formulações adequadas para tratar os doentes pediátricos. No anexo 5 encontram-se algumas preparações líquidas orais, que integram o FGP, frequentemente prescritas nestas situações. (21)

2.5. Princípios de prescrição: ajuste de doses

Aquando da prescrição de um medicamento deve garantir-se que ele seja simultaneamente o mais eficaz, o menos tóxico e o mais barato. Por outro lado, a via de administração deve ser a mais adequada à situação patológica. A via oral é a mais recomendada, sendo as preparações líquidas as mais indicadas para crianças com menos de 5 anos de idade. Já a via cutânea é utilizada apenas em certas situações do foro dermatológico. (16)

No tratamento de uma determinada patologia, as doses da substância ativa devem ser estabelecidas, preferencialmente, com base em ensaios clínicos. No entanto, a realização destes ensaios está particularmente dificultada em pediatria por várias razões, tal como abordado anteriormente. (15)

Quando não existem dados provenientes de ensaios clínicos podemos recorrer a algumas fórmulas matemáticas que permitam fazer a conversão, ainda que grosseira, das doses recomendadas para o adulto. No entanto, esta conversão nem sempre é rigorosa, pois existem substâncias cujas doses requerem ajustamentos, devido a problemas de sensibilidade das crianças e à imaturidade e hipodesenvolvimento de certas estruturas orgânicas. Além disso, a determinação da dose deve ser baseada nas necessidades pontuais da situação clínica em causa. (16)

Estão abaixo indicadas duas fórmulas práticas que podem servir para o cálculo, numa primeira abordagem, das doses dos fármacos a utilizar na criança, em função da posologia do adulto. Ambas as fórmulas são aplicáveis em crianças com mais de 1 ano de idade e, por isso, verifica-se alguma dificuldade em fazer a conversão das doses utilizadas no adulto para crianças do período neonatal e da primeira infância. (16)

$$Dose\ infantil = \frac{4 \times idade + 20}{100} \times dose\ de\ adulto \quad \text{Fórmula 1}$$

$$Dose\ infantil = \frac{superfície\ corporal\ da\ criança}{superfície\ corporal\ do\ adulto} \times dose\ de\ adulto \quad \text{Fórmula 2}$$

2.6. Formulações orais

A via de administração oral é comumente utilizada para tratar crianças e, portanto, muitos medicamentos devem estar disponíveis em ambos os tipos de formas farmacêuticas, líquidas e sólidas, a fim de abranger os diferentes subgrupos da população pediátrica. (20)

As formas farmacêuticas líquidas, principalmente as soluções e as suspensões orais, são as mais adequadas para uso em pediatria por facilitarem a administração e contribuírem para uma melhor adesão dos doentes pediátricos à terapêutica. Além disso, apresentam grande flexibilidade de doseamento, permitindo ajustar fácil e rapidamente as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia e do desenvolvimento da criança. Estes aspetos são particularmente relevantes nos casos de terapias prolongadas. (19)

Durante muito tempo, recorreu-se substancialmente à preparação de papéis medicamentosos, porque a literatura científica disponível não era capaz de oferecer informação de base para a veiculação de substâncias ativas em formas farmacêuticas líquidas orais, com as características adequadas para uso pediátrico e suscetíveis de serem preparadas em pequena escala em farmácias comunitárias e hospitalares. Nos últimos anos, a literatura científica relacionada com a preparação de formas farmacêuticas líquidas orais, especificamente destinadas a uso pediátrico tem vindo a aumentar. Atualmente são preparadas diversas soluções ou suspensões orais a partir dos respetivos componentes individuais ou, em alternativa, de especialidades farmacêuticas destinadas a adultos (comprimidos ou cápsulas). No contexto português, pode destacar-se a publicação do FGP como um grande impulso na área da pediatria. (21)

2.6.1. Formulações orais líquidas

Habitualmente, em pediatria, é comum pulverizar comprimidos, abrir cápsulas ou utilizar injetáveis para preparar uma solução ou uma suspensão a partir do conteúdo de outros medicamentos. (15) No entanto, em regra, os teores de substância ativa nos injetáveis não são

os mais apropriados para administração por via oral. Por este motivo, a sua utilização direta implica a medição de volumes demasiado pequenos, no momento da administração.(21)

As formulações orais líquidas têm a vantagem de permitir um doseamento flexível e não requerem muito tempo para a sua elaboração, mas apresentam o inconveniente de ser uma formulação complexa, uma vez que é necessário assegurar a estabilidade física, química e microbiológica, de maneira a que todos os princípios ativos possam ser formulados como preparações orais líquidas. Além disso, deve ter-se em atenção a desvantagem de que na maioria dos casos desconhece-se a sua biodisponibilidade. (15)

2.6.2. Formulações orais sólidas

As cápsulas e os papéis medicamentosos são preparados diluindo a matéria-prima ou o conteúdo do comprimido e das cápsulas em lactose ou outros excipientes adequados para obter preparações com doses inferiores. (15) A preparação de papéis medicamentosos exige que as pesagens sejam realizadas individualmente, resultando num grande volume de trabalho, altamente suscetível de ocasionar erros de pesagem. Além disso, o rigor posológico não é assegurado, uma vez que há uma grande possibilidade de ocorrerem perdas de substância ativa durante o processo de administração. (21)

As formulações orais sólidas geralmente têm uma estabilidade superior às formulações líquidas, mas requerem mais tempo de preparação e apresentam doses fixas, de modo que é necessário preparar diferentes doses para cobrir as necessidades de todos os grupos etários. (15)

2.7. Especialidades farmacêuticas não aprovadas em pediatria

Tal como já foi mencionado, muitos medicamentos estão autorizados apenas para os adultos. Em casos em que as crianças também possam beneficiar do tratamento, é necessário manipular os medicamentos para obter uma forma farmacêutica adequada aos doentes pediátricos. A tabela I mostra algumas das manipulações das diferentes formas farmacêuticas que se realizam com mais frequência. (15)

Tabela I. Manipulação de formas farmacêuticas

| | |
|----------------------|--|
| Comprimidos | -Segmentar; -Pulverizar e misturar com água ou alimentos; -Pulverizar e encapsular em doses menores; -Dispensar num determinado volume e colher a parte proporcional; |
| Cápsulas | -Abrir e misturar com água ou alimentos; -Abrir e encapsular em doses menores; -Abrir e dividir uma parte do conteúdo; -Dispensar num determinado volume e colher a parte proporcional; |
| Formulações líquidas | -Diluir para medir doses menores; -Utilizar injetáveis para administração oral; |
| Injetáveis | -Diluir para medir doses menores. |

Quando se usam medicamentos destinados a adultos é muito importante não esquecer que os excipientes, apesar de serem substâncias farmacologicamente inativas, podem provocar efeitos adversos nas crianças. Tal como anteriormente referido, a fisiologia das crianças é consideravelmente diferente da dos adultos e, por isso, podem não metabolizar ou eliminar determinados excipientes da mistura da mesma forma que os adultos. (15)

2.7.1. Riscos associados à manipulação de formas farmacêuticas para adultos

A segmentação de comprimidos, do ponto de vista prático, parece ser uma operação simples nos comprimidos que estão ranhurados, assumindo que o princípio ativo se encontra repartido de modo uniforme em todo o volume do comprimido. No entanto, no caso dos comprimidos pequenos que contêm doses baixas de princípio ativo existe um risco de erro acrescido. Além disso, nem todos os comprimidos se podem manipular desta forma, como por exemplo, os comprimidos gastrorresistentes e os comprimidos de libertação prolongada. O mesmo se verifica na pulverização de comprimidos. Esta tem como finalidade obter um pó fino onde o princípio ativo se encontre uniformemente distribuído e se possa misturar com alimentos ou água para facilitar a ingestão ou reformular em doses menores. Contudo, é extremamente importante garantir a compatibilidade do princípio ativo com os excipientes utilizados e a estabilidade do princípio ativo, uma vez que pode ficar comprometida, devido ao grande aumento da superfície de exposição. (15)

Na abertura de cápsulas obtém-se diretamente o pó que contém o princípio ativo. Assim, este processo apresenta as mesmas preocupações referidas na pulverização de comprimidos. No entanto, as cápsulas que contêm *pellets*, têm a vantagem de apresentar uma maior estabilidade e, portanto, podem ser abertas, permitindo a mistura do seu conteúdo com alimentos semi-sólidos para facilitar a ingestão. (15)

A dispersão de comprimidos ou do conteúdo das cápsulas num líquido adequado é uma prática muito habitual que permite medir volumetricamente a dose desejada em situações muito específicas. No entanto, existe risco de erro no doseamento resultante da sedimentação do pó. Este erro pode ser minimizado se for adicionado um agente suspensor de viscosidade elevada. Também se deve ter em atenção a possibilidade de haver perdas por reações de hidrólise quando utilizado um meio aquoso. (15)

A administração de injetáveis por via oral trata-se, geralmente, de uma manipulação com risco de erro no doseamento, uma vez que exige a medição de volumes demasiado pequenos no momento da administração, o que já originou situações de intoxicação em crianças, por administração de substâncias ativas potentes. A ocorrência de erros provenientes da medição de pequenos volumes pode ser minimizada, efetuando diluições dos injetáveis disponíveis. Contudo, nestas situações, é imprescindível dispor de dados relativos à estabilidade química e microbiológica do medicamento diluído, uma vez que nem sempre a estabilidade das soluções concentradas é comparável à das soluções diluídas. (21) Além da estabilidade, existem outros riscos associados à administração de injetáveis por via oral, como as variações no valor de pH, a osmolaridade inadequada e a presença de excipientes que podem comprometer palatabilidade. (15)

CAPÍTULO 3: PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM PEDIATRIA

3.1. Experiência num Hospital Central e numa Farmácia Comunitária

Compete à farmácia galénica estudar a forma farmacêutica mais adequada e o melhor meio de conservar os medicamentos, de modo a prolongar o seu período de utilização, tendo como objetivo preparar, conservar, acondicionar e dispensar medicamentos, doseados com a maior precisão e apresentados sob uma forma que facilite a sua administração. (1)

Durante o período de 2 meses, pude verificar num hospital central que era habitual preparar as seguintes formulações indicadas para o tratamento de patologias em crianças:

1. Suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/v), indicada para tratamento de infeções urinárias e infeções do trato respiratório. (23)
2. Suspensão oral de captropil a 0,1% (m/v), indicada para o tratamento de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e nefropatia diabética. (23)
3. Solução oral de citrato de cafeína a 20 mg/mL, indicada para o tratamento de apneia no neonato. (23)
4. Suspensão oral de espirolactona a 5mg/mL e hidroclorotiazida a 5mg/mL, indicada para o tratamento do edema em doentes com insuficiência cardíaca e de cirrose hepática com edema. (23)
5. Pomada de metoxaleno a 20 mg/g, indicada no tratamento de manifestações cutâneas, em associação com fototerapia. (24)

Numa farmácia comunitária da região norte-centro do país, no período de 4 meses, pude verificar que era frequente a preparação de formas farmacêuticas prescritas para tratamento de diversas patologias nas crianças:

1. A suspensão oral de trimetoprim a 1 %, tal como observado anteriormente na farmácia hospitalar. (23)
2. Os papéis de nitrofurantoína, indicados para tratamento de infeções urinárias. (23)
3. Os papéis de hidroclorotiazida e amiloride e os papéis de hidroclorotiazida e espirolactona, indicados para o tratamento do edema em doentes com insuficiência cardíaca e de cirrose hepática com edema. (23)
4. Os papéis de cefadroxil, indicados para o tratamento de infeções devidas a bactérias Gram + e Gram – susceptíveis. (23)

5. Os papéis de esomeprazol, indicados para o tratamento de refluxo gastro-esofágico. (23)
6. Os papéis de sulfadiazina e os papéis de pirimetamina, usados em associação para o tratamento de toxoplasmose congénita. (23)

No hospital percebi que os papéis medicamentosos estão cada vez mais em desuso essencialmente por três motivos: é uma técnica sujeita a muitos erros relativos à pesagem (por ser muito rotineira pode, por exemplo, levar a erros por não se tarar a balança); a perda de pó por adesão ao papel é bastante frequente; as formas líquidas são mais fáceis de dosear, em especial nas enfermarias, permitindo adaptar as doses aos diferentes doentes sem necessidade de contactar constantemente os serviços farmacêuticos para a preparação de formulações com doses fixas destinadas a doentes específicos. No entanto, na farmácia comunitária observei que a preparação de papéis medicamentosos continua a ser uma prática corrente. Contrariamente ao que seria de esperar, tendo em conta todas as desvantagens associadas, pude verificar que a mesma criança é sujeita a tratamentos de longa duração, recorrendo a papéis medicamentosos, em vez das preparações líquidas orais. Esta situação pode ser justificada pelo simples facto de chegarem continuamente à farmácia prescrições para a preparação de papéis medicamentosos.

CAPÍTULO 4: CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Apesar de todos os incentivos oferecidos à indústria farmacêutica para a realização de estudos clínicos em pediatria, continua a existir uma escassez de dados relativos à eficácia e segurança dos fármacos nesta população específica. Assim, verifica-se ainda um reduzido número de medicamentos no mercado farmacêutico licenciados para utilização em doentes pediátricos. Desta forma, a preparação de medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias e hospitalares tem um papel importantíssimo na disponibilização de preparações adaptadas às necessidades específicas de cada criança, colmatando as lacunas da indústria farmacêutica.

Espera-se que no futuro, os incentivos que têm vindo a ser disponibilizados à indústria farmacêutica europeia e americana contribuam para aumentar o número de medicamentos pediátricos produzidos industrialmente, com base em critérios de qualidade, segurança e eficácia. Pretende-se assim que a investigação clínica na pediatria evolua no sentido do compromisso entre a ética e a necessidade de informação farmacocinética e farmacodinâmica, conduzindo a uma prática terapêutica racional.

Contudo, não é expectável que os medicamentos aprovados venham a preencher todas as necessidades terapêuticas em pediatria, muitas das quais continuarão a ser solucionadas através do recurso à prescrição e preparação de medicamentos manipulados. Por este motivo, é importante continuar a reunir esforços para melhorar as condições de manipulação de medicamentos, criando um espaço de manipulação adequado às necessidades de preparação, adquirindo todo o equipamento necessário e desenvolvendo um sistema de documentação que permitam uma correta preparação dos medicamentos manipulados, tendo em conta as BPF.

Para os farmacêuticos, os medicamentos manipulados não são um regresso ao passado, são uma aposta no futuro. Os farmacêuticos são, assim, essenciais para ajudar a satisfazer as necessidades individuais dos doentes, tendo a responsabilidade e o privilégio de garantir que os doentes alcancem os seus objetivos terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR. Tecnologia farmacêutica, Volume I. Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). Conselho Nacional da Qualidade, 3ª edição. 2009.
3. Council Meeting da FIP. Normas Conjuntas FIP/OMS para as Boas Práticas de Farmácia: Diretrizes para a qualidade dos serviços farmacêuticos. 2010;24.
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril - Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário Da República — I Série-a. 2004;2439–41.
5. Barbosa CM. Manipulação clínica - Dispensa clínica de medicamentos manipulados. Boletim do CIM. 2009;1–4.
6. Associação Nacional de Farmácias - CETMED. Formulário Galénico Português, Volume I. 2001 - 1ª Adenda (2005).
7. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho - Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Diário da República, 1ª série-B. 2004;3441–5.
8. INFARMED. Deliberação n.º 2272/2009 - Aprova a Farmacopeia Portuguesa IX e as respectivas adendas. Diário da República, 2ª série. 2009;30871.
9. INFARMED. Deliberação n.º 2240/2011 - Aprova o Regulamento de Funcionamento da Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Diário da República, 2ª série. 2011;47245.
10. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs R D. 2013;1–8.
11. Flaqué M, Comas A. Formulación Magistral en Pediatría. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 2011. p. 161–79.
12. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro - Adota medidas mais justas no acesso aos medicamentos, combate à fraude e ao abuso na comparticipação de medicamentos e de racionalização da política do medicamento. Diário da República, 1ª série. 2010;4372 – (2) – (5).
13. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010 - Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. Diário da República, 2ª série. 2010;61028–9.
14. Ministério da Economia e da Saúde. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho - Estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias. Diário da República, 1ª série-B. 2004;4016.
15. Ramirez C, Poy M. Terapêutica Farmacológica en Pediatría: Aspectos Generales. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. 2011. p. 1–14.
16. Esteves A, Almeida F. Prescrição de medicamentos à criança. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas - Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 2006. p. 884–9.
17. Bar-Shalom D, Rose K. Pediatric Formulations: A Roadmap, Part IV Compounding. Springer; 2014.
18. Mazer-Amirshahi M, van den Anker J. Best Pharmaceuticals for Children: How Far Have We Come? Curr Ther Res. 2014;76:32–3.
19. Patel VP, Desai TR, Chavda BG, Katira RM. Extemporaneous dosage form for oral liquids. Pharmacophore. 2011;2(2):86–103.
20. Zisowsky, Jochen, Krause, Andreas, Dingemans J. Drug development for pediatric populations: Regulatory aspects. Pharmaceutics. 2010;2:364–88.
21. Pinto S, Barbosa C. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. Arq Med. 2008;22:75–84.
22. Aquilina A, Hons BP, Aberdeen C. The extemporaneous compounding of paediatric medicines at Mater Dei Hospital. 2013;28–30.
23. The authority on the selection and use of medicines in children. BNF for Children. BMJ Group; 2014.
24. CHTV. Ficha de preparação de pomada de metoxaleno a 20 mg/g. p. 2.

ANEXOS

Anexo I

| FICHA DE PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO | | | | | | |
|--|---|--|----------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Suspensão oral de Trimetoprim a 1 % (m/V) | | | | | Data: | |
| 100 ml de solução contém | | 1g de Trimetoprim | | | | |
| Forma Farmacêutica | | Suspensão | | | | |
| Número do Lote | | _____ | | | | |
| Quantidade a preparar | | _____ | | | | |
| Matérias-primas | Lote nº | Validade | Quantidade calculada | Quantidade pesada/medida | Rubrica do Operador | Rubrica do Supervisor |
| Trimetoprim | | | | | | |
| Xarope Comum | | | | | | |
| Preparação | | | | | | Rubrica do Operador |
| 1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar. | | | | | | |
| 2. Pesar o trimetoprim e transferir para o almofariz de porcelana. | | | | | | |
| 3. Triturar o trimetoprim até obtenção de um pó fino. | | | | | | |
| 4. Adicionar aos poucos, cerca de 1/3 de Xarope Comum e misturar. | | | | | | |
| 5. Transferir a suspensão para proveta rolhada. | | | | | | |
| 6. Lavar o almofariz com Xarope Comum e juntar à restante suspensão previamente preparada. | | | | | | |
| 7. Completar o volume com Xarope Comum. | | | | | | |
| 8. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo. | | | | | | |
| Rubrica do Supervisor: | | | | | | |
| Especificação do equipamento usado | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> E3 Balança analítica SP061 | <input type="checkbox"/> 6641 Proveta graduada 50 ml | <input type="checkbox"/> 5944 Proveta graduada 250 ml | | | | |
| <input type="checkbox"/> E4 Balança analítica SBC031 | <input type="checkbox"/> 6642 Proveta graduada 50 ml | <input type="checkbox"/> 5945 Proveta graduada 500 ml | | | | |
| <input type="checkbox"/> 5937 Proveta graduada 25 ml | <input type="checkbox"/> 5941 Proveta graduada 100 ml | <input type="checkbox"/> 5946 Proveta graduada 500 ml | | | | |
| <input type="checkbox"/> 6604 Proveta graduada 25 ml | <input type="checkbox"/> 6606 Proveta graduada 100 ml | <input type="checkbox"/> 5947 Proveta graduada 1000 ml | | | | |
| <input type="checkbox"/> 6605 Proveta graduada 25 ml | <input type="checkbox"/> 6607 Proveta graduada 100 ml | <input type="checkbox"/> 5948 Proveta graduada 1000 ml | | | | |
| <input type="checkbox"/> 5939 Proveta graduada 50 ml | <input type="checkbox"/> 5943 Proveta graduada 250 ml | | | | | |
| Rubrica do Supervisor: | | | | | | |
| Prazo de utilização e Condições de conservação | | | | | | Rubrica do Operador |
| Condições de conservação | 2-8°C | | | | | |
| Prazo de utilização | 2 meses | | | | | |

M 040.05

Página 1 de 2

Figura A.1. Ficha de preparação de medicamento manipulado: suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/v), página 1.

| FICHA DE PREPARAÇÃO DO MEDICAMENTO MANIPULADO | | | |
|---|--|---|----------------------------|
| Embalagem | | | |
| Tipo de Embalagem | Frasco | | |
| Capacidade do recipiente | | | |
| Material de embalagem | Vidro âmbar tipo III | | |
| Número do Lote | | | |
| Operador: _____ | | | |
| Verificação | | | |
| ENSAIO | ESPECIFICAÇÃO | RESULTADO | Rubrica do Operador |
| Características organolépticas (cor, odor, aspecto) | Suspensão de cor branca, após agitação, com aspecto homogêneo e com odor doce. | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme | |
| Conformidade com a definição de monografia "Preparações líquidas orais" da FPLX | Conforme a definição de monografia "Preparações líquidas orais" da FPLX | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme | |
| pH Valor: _____ | Entre 7 e 8 | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme | |
| Quantidade Valor: _____ | Corresponde quantidade a preparar | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não conforme | |
| Aprovado <input type="checkbox"/> | | Rejeitado <input type="checkbox"/> | |
| Supervisor: _____ | | ____ / ____ / ____ | |
| Dados da Prescrição | | | |
| Prescritor | | | |
| Doente | | | |
| Serviço | | | |
| Anotações | | | |
| | | | |
| <small>Nota: Quando o rótulo não corresponde a um modelo já predefinido deve-se anexar a esta ficha um exemplar igual ao utilizado para rotular o medicamento manipulado.</small> | | | |
| Rubrica do Responsável | | Data | |
| | | | |
| M 040.05 | | Página 2 de 2 | |

Figura A.2. Ficha de preparação de medicamento manipulado: suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/v), página 2.

Anexo 2

| Tipo de Preparação | Prazo de utilização |
|---|--|
| Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas | <p>A substância ativa é um produto industrializado: o prazo de utilização será igual a 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade, não ultrapassando os 6 meses.</p> <p>A substância ativa consiste numa matéria-prima individualizada, não sendo, portanto, proveniente de um produto industrializado: o prazo de utilização do medicamento manipulado não deverá exceder 6 meses.</p> |
| Preparações líquidas que contêm água preparadas com substâncias ativas no estado sólido | O prazo de utilização não deverá ser superior a 14 dias, devendo ser conservado no frigorífico. |
| Restantes preparações | O prazo de utilização deverá corresponder à duração do tratamento, não excedendo os 30 dias. |

Tabela A. I. Atribuição de prazos de utilização para os medicamentos manipulados.

Anexo 3

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

Tabela A.2. Exemplos de substâncias ativas cujas preparações líquidas para uso oral não se encontram disponíveis no mercado português. (21)

Anexo 4

| | | |
|----------------------|-------------------|---|
| Conservantes | Álcool Benzílico | Usados em medicamentos injetáveis, podem ser causa de toxicidade em recém-nascidos. |
| | Ácido Benzóico | |
| | Benzoato de sódio | |
| Edulcorantes | Aspartato | Deve evitar-se em doentes com fenilcetonúria. |
| | Sacarose | Deve evitar-se em caso de diabetes. |
| | Sorbitol | Usado geralmente em formulações líquidas, é bem tolerado. |
| Diluyente | Lactose | Usado geralmente em cápsulas e comprimidos, apresenta distintos graus de sensibilidade. |
| Solubilizante | Etanol | Usado em preparações líquidas, recomenda-se a restrição em crianças. |
| | propilenoglicol | Usado em formulações orais, tópicas e injetáveis, não se deve usar em crianças com menos de 4 anos. |

Tabela A.3. Excipientes habitualmente usados na preparação de medicamentos manipulados e principais recomendações.(11)

Anexo 5

| Medicamento | Substância ativa [matéria-prima /especialidade farmacêutica /medicamento genérico] | Prazo de utilização |
|---|--|--------------------------------|
| Solução Oral de Captopril a 0,1% (m/V) | Captopril | 1 mês (frigorífico) |
| | Captopen® 50mg | 1 mês (frigorífico) |
| Solução Oral de Citrato de Sódio a 10% (m/V) e Ácido Cítrico a 6,7% (m/V) | Citrato de sódio e ácido cítrico | 1 mês (frigorífico) |
| Solução Oral de Cloreto de Potássio a 20% (m/V) | Cloreto de potássio | 2 meses (temperatura ambiente) |
| Solução Oral de Cloridrato de Metadona a 1% (m/V) | Cloridrato de metadona | 6 meses (temperatura ambiente) |
| Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 0,1% (m/V) | Cloridrato de propranolol | 2 meses (frigorífico) |
| | Inderal® 40mg | |
| Solução Oral de Fosfato Sódico de Riboflavina a 1,4% (m/V) | Fosfato sódico de riboflavina | 1 mês (temperatura ambiente) |
| Soluções Oraís de Ranitidina a 2,5% ou 5% (m/V) | Cloridrato de ranitidina | 3 meses (temperatura ambiente) |
| Suspensão Oral de Acetazolamida a 2,5% (m/V) | Acetazolamida | 2 meses (temperatura ambiente) |
| | Carbinib® 250mg | |
| Suspensão Oral de Benzoato de Metronidazol a 4% (m/V) | Benzoato de metronidazol | 1 mês (frigorífico) |
| Suspensão Oral de Espironolactona a 0,5% (m/V) | Espironolactona | 1 mês (temperatura ambiente) |
| | Aldactone® 25mg | |
| Suspensão Oral de Fenobarbital a 1% (m/V) | Luminal® 100mg | 3 meses (temperatura ambiente) |
| Suspensão Oral de Hidroclorotiazida a 0,5% (m/V) | Hidroclorotiazida | 2 meses (temperatura ambiente) |
| Suspensão Oral de Hidrocortisona a 0,1% (m/V) | Hidrocortisona | 1 mês (frigorífico) |
| | Hydrocortone® 10 mg | |
| Suspensão Oral de Nitrofurantoína a 0,5% (m/V) | Nitrofurantoína | 2 meses (temperatura ambiente) |
| | Furadantina® - mc 100mg | |
| Suspensão Oral de Riboflavina a 1% (m/V) | Riboflavina | 2 meses (temperatura ambiente) |
| Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) | Trimetoprim | 1 mês (temperatura ambiente) |

Tabela A.4. Preparações líquidas orais que integram o FGP. Nota: de acordo com o FGP, conservação à “temperatura ambiente” significa $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e conservação no “frigorífico” significa entre 2 e 8°C . (21)

