

Uso de Medicamentos em Pediatria

O tratamento medicamentoso eficaz e inócuo em neonatos e crianças requer um melhor entendimento das alterações maturativas na atividade, metabolismo e distribuição da droga durante o crescimento e o desenvolvimento. Em verdade, todos os parâmetros farmacocinéticos se alteram de acordo com a idade. As posologias das drogas pediátricas devem ser ajustadas pela idade (o maior determinante), estados da doença, sexo e necessidades individuais. A falha em fazer tais ajustes pode levar a um tratamento ineficaz ou à toxicidade.

Absorção: A absorção gastrointestinal das drogas se processa, em geral, por mais tempo que nos adultos, especialmente no recém-nascido com tempo de esvaziamento gástrico prolongado e em crianças com doença celíaca. A absorção de algumas drogas aplicadas intramuscularmente (digoxina, canamicina) pode ser irregular nos neonatos. A absorção dérmica e percutânea de drogas é extraordinariamente acentuada nos recém-nascidos e nas crianças jovens; por exemplo, epinefrina topicamente administrada pode causar hipertensão sistêmica e a absorção dérmica de corantes e antibacterianos (hexaclorofeno) podem resultar em envenenamento. Teofilina administrada percutaneamente a recém-nascidos prematuros com apnéia é bem absorvida e mantém concentrações terapêuticas plasmáticas dessa droga.

Distribuição: A distribuição da droga muda durante o crescimento, paralelamente às mudanças na composição do corpo. A água corpórea total é maior nos neonatos (variando de 86% do peso corpóreo em recém-nascidos prematuros até 70% nos nascidos a termo) que em adultos (55%). Portanto, para manter concentrações plasmáticas equivalentes, as drogas hidrossolúveis são dadas em doses crescentes com o avanço da idade pós-natal.

Ligação da droga às proteínas: Nos recém-nascidos as drogas ligam-se às proteínas plasmáticas em menor proporção que nos adultos, mas a mesma capacidade que a do adulto é atingida em poucos meses depois do nascimento. Esta ligação diminuída a proteínas pode ser devido a diferenças qualitativas e quantitativas nas proteínas plasmáticas e à presença de substratos endógenos e exógenos no plasma. A ligação protéica diminuída pode alterar as respostas farmacológicas e a depuração das drogas, embora tenha sido raramente considerada na prática pediátrica mais antiga. A sensibilidade aumentada dos recém-nascidos a certas drogas, como a teofilina, tem sido atribuída em parte à diminuída fração de droga li-



gada à proteína. Isto resulta em maior quantidade de fração livre disponível no local receptor, levando a um efeito farmacológico relativamente mais intenso. Desta forma, as reações adversas podem ocorrer a concentrações plasmáticas da droga muito menores, consideradas inócuas na população adulta.

Metabolismo e eliminação: A dose de manutenção de uma droga é ajustada em função do "clearance" da droga e depende principalmente das taxas de metabolização e eliminação da droga. Esses processos mudam ativamente durante o crescimento e desenvolvimento. Suas taxas tendem a ser muito lentas no recém-nascido. Para muitas drogas, as taxas de metabolismo aumentam progressivamente, durante os primeiros meses de vida e excedem as taxas de eliminação do adulto logo nos primeiros anos de vida. A eliminação da droga diminui durante a adolescência e provavelmente alcança as taxas do adulto no final da puberdade.

As mudanças maturativas no metabolismo e distribuição da droga como uma função da idade pós-natal são extremamente variáveis e dependem também do substrato ou droga. A carbamazepina, por exemplo, é excretada por neonatos a taxas semelhantes às dos adultos (a meia-vida plasmática varia: 8 a 28 hs nos neonatos e 21 a 36 hs nos adultos). A maioria das drogas (fenitoína, barbitúricos, analgésicos, glicosídeos cardíacos) tem meias-vidas 2 a 3 vezes maior nos recém-nascidos e crianças menores; por exemplo, a teofilina tem meia-vida plasmática média de 30 hs no neonato e de 6 hs no adulto. Enquanto que as taxas de eliminação para algumas drogas no adulto (barbitúricos, fenitoína) podem ser alcançadas em 2 a 4 semanas, no neonato podem requerer meses (ex: teofilina).

O metabolismo e a eliminação de determinada droga sofrem grande variabilidade entre pacientes devido a diferentes níveis de vulnerabilidade em função de

estados fisiopatológicos específicos. Além disso, a ativação de vias alternativas de biotransformação constitui outro fator a ser considerado. Por exemplo, a conversão da teofilina em cafeína que ocorre no recém-nascido. Essas observações foram adotadas em esquemas posológicos para crianças. A teofilina, um broncodilatador e estimulante do SNC é usada comumente em pediatria, sendo eliminada muito lentamente no neonato; mas, com a idade de 1 a 2 anos, as taxas de eliminação do adulto são ultrapassadas. Desta forma, a fim de manter a concentração plasmática da droga nos limites terapêuticos, a dose/peso corpóreo é extremamente baixa durante o período neonatal, mas aumenta e ultrapassa as doses de adulto com 6 meses a 4 anos de idade.

A eliminação renal de drogas é a rota principal dos agentes antimicrobianos, que são as drogas mais comumente usadas em recém-nascidos e crianças pequenas. A eliminação renal reflete a dependência da filtração ou da secreção glomerular da droga. Ambas as funções são deficientes no recém-nascido e experimentam mudanças maturativas durante os primeiros 2 anos de vida. A taxa de filtração glomerular neonatal é cerca de 30% da dos adultos e é grandemente influenciada pela idade gestacional do neonato. O fluxo sanguíneo renal efetivo (FSR) afeta a taxa em que as drogas são apresentadas e eliminadas pelos rins. O FSR efetivo é baixo durante os primeiros 2 dias de vida (34 a 99 ml/min/1,75 m²), aumentando para 54 a 166 ml/min/m² com 14 a 21 dias e posteriormente aumentando para os valores de adulto de cerca de 600 ml/min/m² com a idade de 1 a 2 anos. Os "clearances" plasmáticos das drogas estão significativamente aumentados desde o início da infância até a puberdade. Isto é parcialmente explicado pelo aumento da eliminação renal e hepática de drogas no começo da infância, em relação aos adultos, especialmente aos idosos. Os esquemas posológicos dos aminoglicosídeos e outros antimicrobianos devem ser ajustados em função dessas mudanças maturacionais.

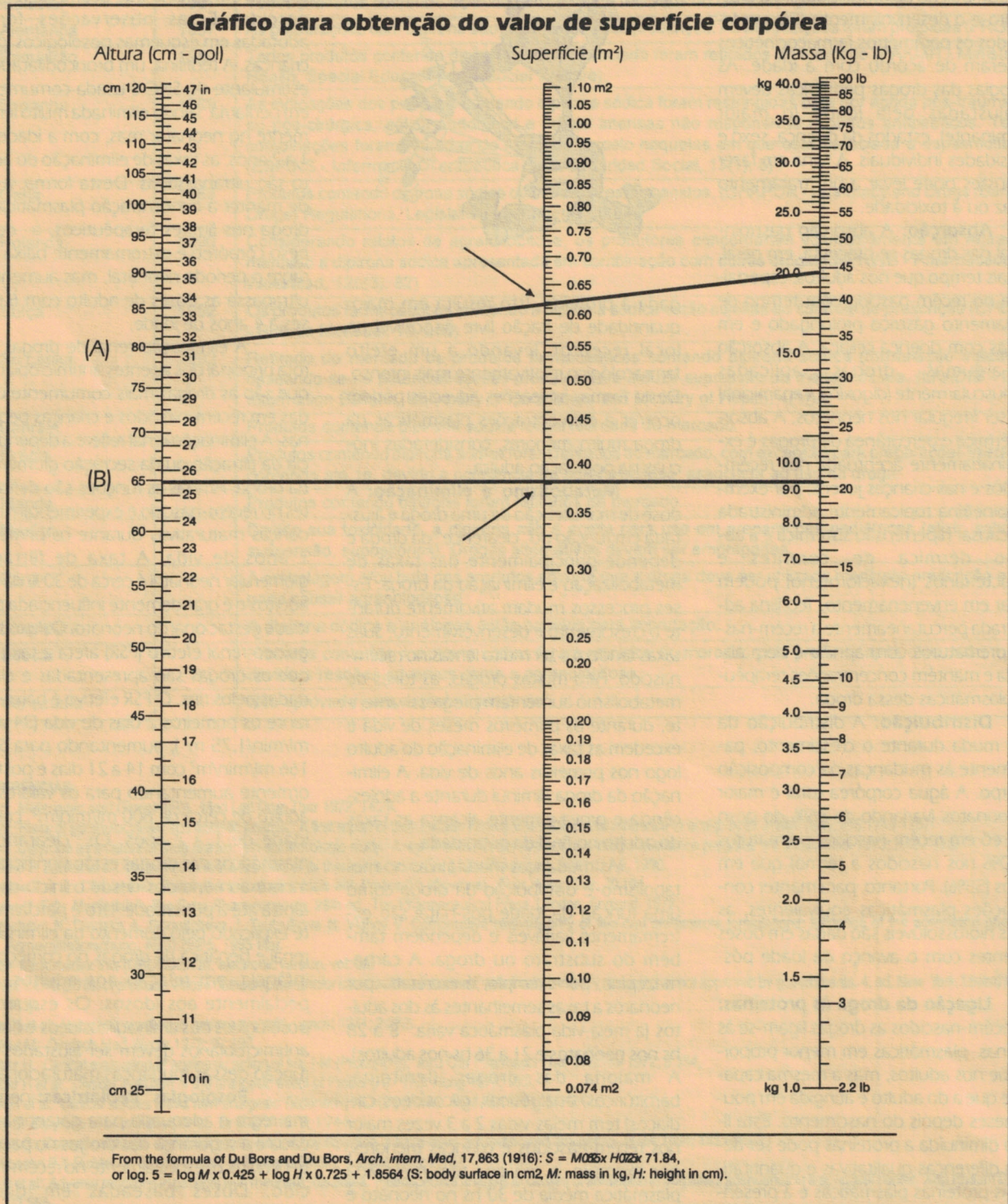
Posologias Pediátricas: nenhuma regra é adequada para garantir a eficácia e a segurança das drogas no paciente pediátrico, especialmente no recém-nascido. Doses baseadas em dados farmacocinéticos para um dado grupo etário, ajustadas à resposta desejada e à capacidade individual do paciente em metabolizar a droga são os parâmetros mais importantes para uma administração racional.

Muitas drogas correntemente usadas na prática pediátrica não foram estudadas adequadamente ou em toda popu-

lação pediátrica. Muitas fórmulas foram sugeridas para calcular a dose para crianças a partir da dose do adulto (por exemplo, as regras de Clark, de Dilling e de Young), presumindo **incorretamente** que a dose de adulto está sempre correta e que a criança é um adulto em miniatura. As ne-

cessidades de doses mudam constantemente em função da idade. A dosagem baseada no peso corpóreo é prática, mas não é ideal. As crianças recebem doses insuficientes se forem dadas doses em mg/Kg (satisfatórias para adultos). O método da área da superfície corpórea de calcular

as doses de drogas (ASC): $ASC [m^2]$ dividido por 1,7 e multiplicado pela dose de adulto iguala aproximadamente à dose pediátrica, fornecendo um valor mais adequado para os diversos grupos etários, ainda que este método não se aplique a prematuros e a recém-nascidos a termo.



Coloque uma régua sobre a tabela de modo que uma das extremidades fique sobre a coluna da altura (esquerda) e a outra sobre o valor da massa (direita), ambos correspondentes aos dados do paciente.

A superfície corpórea será o valor do ponto de intersecção entre a régua e a coluna central.

Nos exemplos da tabela, para uma criança que possui 80,0 cm de comprimento e pesa 20,0 Kg, o valor da superfície corpórea corresponde a 0,62 m² [A]. No exemplo B, uma outra criança possui 64,8 cm de comprimento e pesa 9,2 Kg, logo, sua área de superfície corpórea é de 0,38 m².

REFERÊNCIAS:

PHELPS SJ, COCHRAN EB. Guidelines for Administration of Intravenous Medications to Pediatric Patients. AHSP; 4 th ed. 1993.
THE MERCK MANUAL. 16 ed. Rahway: Merck, 1992.