

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

TEDESCO, Karina Oliveira; FRANÇA, Gustavo Galvão

oliveiratedesco@yahoo.com.br

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: A farmacocinética estuda a passagem dos fármacos pelo organismo, ou seja, os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. As alterações nesses processos podem alterar a segurança e eficácia dos esquemas terapêuticos que ocorrem nesta faixa etária. As crianças, em seu desenvolvimento, possuem diferenças significativas em seu metabolismo. Devido a isto, os pacientes pediátricos devem ser tratados diferentemente nos atendimentos farmacêuticos, além da orientação aos pais ou cuidadores. No planejamento da farmacoterapia devem ser lembradas as peculiaridades fisiológicas dessa faixa etária, principalmente nos primeiros anos de vida. Além disso, deve ser exaltada a pouca colaboração na utilização de medicamentos por via oral. Em acompanhamento de pacientes pediátricos, o farmacêutico deve ter em mente que a colaboração dos pais e cuidadores é fundamental. O objetivo deste trabalho é analisar a variação dos parâmetros farmacocinéticos durante o processo de desenvolvimento de pacientes pediátricos e como isto pode afetar o modo de administração dos fármacos.

Palavras-chave: Medicamentos, Pediatria, Farmacologia, Farmacocinética, Atenção Farmacêutica.

Abstract: The pharmacokinetics studies the drug by the body passageway, or release the processes of absorption, distribution, metabolism and excretion. Changes in these processes may alter the safety and efficacy of therapeutic regimens that occur in this age group. Children, in their development, have significant differences in their metabolism. Because of this, pediatric patients should be treated differently in clinical pharmacists, as well as guidance for parents or caregivers. In the planning of pharmacotherapy should be considered the physiological peculiarities of this age, especially in the first years of life. Furthermore, it should be exalted little collaboration in the use of oral medications. In follow-up of pediatric patients, the pharmacist must keep in mind that the collaboration of parents and caregivers is critical. The objective of this paper is to analyze the variation of pharmacokinetic parameters during the development of pediatric patients and how this may affect the mode of administration of drugs.

Keywords: Medications, Pediatrics, Pharmacology, Pharmacokinetics, Pharmaceutical Care.

Introdução

A afirmação de que crianças não são pequenos adultos é válida na farmacologia pediátrica. No passado, as informações sobre o uso de medicamentos em crianças eram restritas. As doses usadas nos pacientes pediátricos eram extrapoladas através de resultados de estudos realizados em adultos. Essas informações restritas resultaram em desastres

terapêuticos, como a “Síndrome cinzenta”, ocorrida na década de 1980, com o uso do cloranfenicol em neonatos (STORPIRTIS, S. et al., 2008).

Para aplicação de conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos no campo da pediatria deve-se levar em consideração o processo mutável de amadurecimento em cada fase de crescimento, desde recém-nascido à adolescência (FERNANDEZ et al., 2011).

Apesar de informações incompletas sobre estes processos, alguns fatores já estão esclarecidos, como por exemplo, a diferença na distribuição de alguns fármacos em crianças em comparação com adultos, devido ao volume de distribuição (BARTELINK et al., 2009).

A farmacocinética estuda a passagem dos fármacos pelo organismo, ou seja, os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Qualquer alteração nesses parâmetros, que ocorrem nesta devida idade, levam à mudança da biodisponibilidade do fármaco.

Neste trabalho, temos como objetivo a análise da forma em que os parâmetros farmacocinéticos são afetados durante o processo de desenvolvimento de pacientes em idade pediátrica e em que isso influencia no modo de administração dos fármacos.

DESENVOLVIMENTO

O primeiro parâmetro a ser analisado é a absorção. A absorção é a transferência do fármaco do local de administração para o compartimento central, de onde terá seu local de destino de ação do fármaco. Um dos fatores que mais interferem na eficácia de um fármaco é a via de administração, podendo influenciar a taxa e a extensão da biodisponibilidade de um fármaco (FERNANDEZ et al., 2011).

A administração oral é a forma mais utilizada, sempre que houver possibilidade. Nesta forma de administração, deve-se levar em conta diversos fatores como o pH gástrico, o esvaziamento gástrico, trânsito intestinal, dentre outros. Na absorção, o fluxo sanguíneo interfere no caso de uma administração parenteral, dependente do estado fisiológico da criança (FERNANDEZ et al., 2011).

O pH gástrico sofre consideráveis alterações desde o nascimento. Ao nascer, o pH é praticamente neutro (6-8), caindo para 1-3 nas próximas 24 horas após o nascimento e voltando à neutralidade por volta do décimo dia de vida. O volume de ácido gástrico excretado torna-se semelhante ao de um adulto por volta dos 3 anos de idade (BARTELINK et al., 2009).

Essas alterações de pH podem afetar a absorção de alguns fármacos, como por exemplo a amoxicilina, um fármaco ácido que é mais facilmente absorvidas em crianças do que em adultos (FERNANDEZ et al., 2011).

Vários estudos demonstram que o esvaziamento gástrico é lento e linear nos primeiros 8 meses de vida. Sendo assim, é esperada uma maior taxa de absorção, porém certas drogas, como a amoxicilina, demonstram retardo e diminuição da absorção em crianças pequenas (FERNANDEZ et al., 2011).

Outro fator que interfere é o peristaltismo, sendo este irregular e lento, o que torna imprevisível a quantidade de fármaco absorvida no intestino delgado e tem sido bem demonstrado com a administração de teofilina. Também é importante nesse parâmetro a baixa atividade das enzimas gastrintestinais, diminuindo assim a absorção dos fármacos lipossolúveis, como as vitaminas D e E. (KATZUNG, B.G., 2010).

Tabela 1: Absorção oral (biodisponibilidade) de fármacos no recém-nascido em comparação com adultos.

Acetaminofeno	Diminuída
Ampicilina	Aumentada
Diazepam	Normal
Digoxina	Normal
Fenitoína	Diminuída
Fenobarbital	Diminuída
Penicilina G	Aumentada

Adaptada de KATZUNG, B. G.. *Farmacologia Básica e Clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

Após a absorção, o fármaco é distribuído por vários compartimentos corporais de acordo com as suas propriedades físico-químicas, tais como o tamanho molecular, a constante de ionização, lipossolubilidade e, principalmente, a composição aquosa (FERNANDEZ et al., 2011).

A quantidade de água em um recém-nascido é de 70 a 75% do peso corporal, enquanto um adulto possui de 50 a 60%. Em relação à gordura corporal, um adulto apresenta cerca de 15%, enquanto um recém-nascido apenas 1%. Esses valores alteram a concentração dos fármacos nos sítios receptores, tanto de fármacos hidrossolúveis quanto de lipossolúveis. Estas modificações resultam em um volume elevado de distribuição de fármacos solúveis em água nesta população, como a gentamicina e o fenobarbital, e igual ou inferior aos adultos em relação aos lipossolúveis, como o diazepam (FERNANDEZ et al., 2011).

As ligações às proteínas plasmáticas podem ser consideradas como um aspecto essencial para a distribuição, pois é dependente da quantidade de proteínas de ligação disponíveis, do número de locais de ligação disponíveis e da constante de afinidade do fármaco para a proteína. Em geral, os fármacos ácidos se ligam à albumina, enquanto que os básicos se ligam à globulina e lipoproteínas. As crianças têm menor concentração dessas proteínas e, conseqüentemente, isso aumenta a taxa de droga livre no plasma (BENDETTI et al., 2005).

O fígado é o órgão mais importante para o metabolismo de fármacos. O principal objetivo do metabolismo é de transformar os fármacos mais solúveis em água, para facilitar a sua excreção. Este processo ocorre principalmente nos hepatócitos, que produzem metabólitos inativos e relativamente não-tóxicos. Este mecanismo pode ser dividido em duas fases: as reações de fase I, que envolvem a alteração estrutural do fármaco, e as reações de fase II, que consiste em conjugação com outra estrutura química que seja mais solúvel em água (BENDETTI et al., 2005).

As reações de fase I são, basicamente, oxidação, redução e hidrólise. No nascimento, ambas as fases podem ser reações imaturas devido à menor atividade das enzimas do citocromo P450 e das enzimas de conjugação, que são cerca de 50 a 70% menores em relação a um indivíduo adulto. (BENDETTI et al., 2005).

Portanto, a dose de administração dos fármacos que passam por essas reações deve ser corrigida a fim de diminuir os efeitos tóxicos dos metabólitos em recém-nascidos.

A Tabela 2 abaixo mostra as atividades das reações de fases I e II com relação aos adultos e alguns exemplos.

Tabela 2: Atividades de isoenzimas na população pediátrica comparada com adultos e exemplos.

Isoenzima	Atividade na população pediátrica	Classe terapêutica	Exemplos
CYP1A2	Menos até 2 anos	Broncodilatador	Teofilina
CYP2C9	Menor até 1-2 anos	AINE	Diclofenaco, Ibuprofeno
CYP2C19	Menor até 10 anos	Inibidor da bomba de prótons	Omeprazol, Lansoprazol e Pantoprazol
CYP2D6	Menor até 12 anos	Antidepressivo	Fluoxetina, Imipramina e Paroxetina
MAO - A	Maior até 2 anos		

Adaptada de FERNANDEZ, Eva et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, Basel, Switzerland, v. 3, p.53-72, 07 fev. 2011.

As diferenças de desenvolvimento das atividades do intestino e do fígado podem alterar significativamente a biodisponibilidade dos fármacos que são metabolizados por enzimas destes órgãos não caracterizadas completamente. A atividade intestinal de algumas enzimas do citocromo P450 parece aumentar com a idade (BENDETTI et al., 2005).

A excreção de fármacos pelos rins depende de três processos: a filtração glomerular (TFG), secreção tubular e reabsorção. Eles são dependentes do sangue renal e do fluxo plasmático renal, que aumentam com a idade como resultado de um aumento do débito cardíaco e uma redução da resistência vascular periférica (FERNANDEZ et al., 2011).

No nascimento, o fluxo sanguíneo renal é de apenas 5 a 6% do débito cardíaco, de 15 a 25% em um ano de idade e atinge valores adultos depois de dois anos de idade (LIBERATO,E et al., 2008).

Embora durante o período neonatal a eliminação de muitas drogas, que são excretados na urina em forma inalterada, é limitada pela imaturidade da filtração glomerular e da secreção tubular renal. Uma taxa semelhante ou maior de eliminação do plasma do que em adultos, tem sido observada na infância para muitas drogas, como digoxina, clindamicina e cetirizina. Portanto, doses maiores são necessárias em crianças, a fim de atingir as mesmas concentrações plasmáticas das de adultos. As explicações para a menor concentração plasmática de dose em lactentes e crianças são variáveis e podem ser relacionadas com a função renal (por exemplo, um aumento da capacidade de secreção tubular) ou que não estão diretamente relacionadas com a função renal (por exemplo, menor ligação às proteínas plasmáticas, a ligação de tecido mais extensa, aumento da atividade metabólica hepática, etc.) (FERNANDEZ et al., 2011).

Finalmente, os valores de pH urinário infantil são geralmente mais baixos do que os valores adultos. O valor de pH urinário pode influenciar a reabsorção de ácidos orgânicos fracos e bases (LIBERATO,E et al., 2008).

A inulina e a creatinina são marcadores da Taxa de Filtração Glomerular, sendo que a segunda tem menor concentração no momento do nascimento, aumenta consideravelmente

durante as duas primeiras semanas de vida e alcança os níveis adultos após seis meses. A seguir, a Tabela 3 demonstra a relação da idade com o *clearance* da creatinina e a Tabela 4 exemplifica os valores de tempo de $\frac{1}{2}$ vida de eliminação de alguns fármacos.

Tabela 3: Relação da idade com o *clearance* de creatinina

Idade	Clearance de creatinina (mL/min/m²)
Pré-maturos	5-10
Neonatos	10-15
1-2 semanas de idade	20-30
6 meses de idade	73
Adultos	73

Adaptada de FERNANDEZ, Eva et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, Basel, Switzerland, v. 3, p.53-72, 07 fev. 2011.

Tabela 4: Meias-vidas de eliminação aproximadas de vários fármacos em recém-nascidos e adultos

Fármaco	Idade neonatal	t $\frac{1}{2}$ em neonatos (horas)	t $\frac{1}{2}$ em adultos (horas)
Acetaminofeno		2, 2-5	0, 9-2,2
Diazepam		25-100	40-50
Digoxina		60-70	30-60
Fenitoína	0-2 dias	80	12-18
Fenobarbital	0-5 dias	200	64-140
Salicilato		4,5-11	10-15
Teofilina	Criança	3-4	5-10

Adaptado de Katzung, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

De acordo com Katzung (2010), a taxa de filtração glomerular na idade pediátrica é cerca de 30 a 40% menor em relação aos adultos. Essa diminuição resulta em uma menor quantidade de excreção dos fármacos. Esse parâmetro deve ser bem observado devido ao risco de acúmulo significativo de fármacos, como os aminoglicosídeos.

Ao se observar todos esses fatores mencionados, devemos relacionar a dose administrada com a farmacocinética. Desta relação deve-se resultar a adequada posologia pediátrica, que deve ser indicada na bula do medicamento, fornecida pelo fabricante. Devido às diferenças na farmacocinética de crianças, a simples redução proporcional da dose do adulto pode não ser segura e eficaz. Na ausência de informações explícitas sobre doses pediátricas, é possível efetuar um cálculo aproximado através de metodologias baseadas na idade, no peso ou na área

de superfície. Esses cálculos da dose de acordo com a idade e o peso são conservadores e tendem a subestimar a dose necessária. As doses baseadas na área de superfície tendem a ser mais adequadas (KATZUNG, B.G., 2010).

Idade (regra de Young):

$$\text{Dose} = \text{Dose do adulto} \times \frac{\text{Idade (anos)}}{\text{Idade} + 12}$$

Peso (regra de Clark):

$$\text{Dose} = \text{Dose do adulto} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{70}$$

ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA PEDIATRIA

Como já ressaltado anteriormente neste trabalho, as crianças possuem diferenças significativas em seu metabolismo em desenvolvimento. Devido a isto, os pacientes pediátricos devem ser tratados como paciente diferencial nos atendimentos farmacêuticos e os pais e cuidadores devem orientados.

O fato de o organismo estar em formação deve ser considerado na determinação da dosagem do medicamento bem como dos intervalos e número de vezes em que o medicamento será administrado (SCHENKEL, E.P.et al, 2004).

Os efeitos indesejados dos medicamentos podem ser especialmente graves em pacientes pediátricos. Não podemos desconsiderar que a utilização excessiva de medicamentos na infância pode contribuir para a criação do hábito de consumir medicamentos sempre que houver algum tipo de indisposição, ou seja, a automedicação (SCHENKEL, E.P.et al, 2004).

Outro desafio à prática da atenção farmacêutica aos pacientes pediátricos refere-se à falta de formulações adequadas para uso infantil. Os fabricantes, tendo em vista somente o público adulto, não desenvolvem produtos em formas farmacêuticas apropriadas para crianças. A alternativa encontrada é a utilização de xaropes, suspensões ou soluções orais, porém sem estudos que comprovem a biodisponibilidade e a bioequivalência (STORPIRTIS, S. et al., 2008).

Além disso, devem ser considerados os constituintes da formulação, como por exemplo, alguns medicamentos que contêm álcool (medicamentos homeopáticos líquidos e tinturas), devendo ser dada atenção especial à forma de administração – diluído em água. Sendo assim, a administração de medicamentos em crianças deve ser decidida de maneira criteriosa, avaliando-se a relação risco/benefício (SCHENKEL, E.P.et al, 2004).

Deve-se acrescentar que a maioria das pesquisas clínicas envolvendo fármacos é omissa em relação aos pacientes pediátricos e deve-se, principalmente, a questões éticas (BISSON, M.P., 2008). A maioria dos dados do uso origina-se de situações emergenciais, ou seja, na farmacovigilância. Essas notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) são importantes em particular na população referida. É fundamental que seja incentivada a investigação de medicamentos para o uso pediátrico como já ocorre no exterior, como em países da Europa e nos Estados Unidos. Esses países estão visando o desenvolvimento de

formulações que forneçam dosagens corretas, excipientes seguros e formas de administração adequadas para crianças (CIM, 2006).

No quadro abaixo, alguns exemplos de problemas em prescrições médicas:

O *British National Formulary* descreve alguns problemas nas prescrições em crianças como:

- Dificuldades com as doses quando se utilizam colheres de chá e líquidos.
- As crianças detestam injeções e pode ser difícil deglutir os comprimidos.
- As crianças vomitam facilmente.
- Os pais cedem diante de crianças rebeldes, de modo que a aderência ao tratamento pode ser precária e a duração da antibioticoterapia e de outra terapia encurtada, visto que não parece ser mais necessário continuar o tratamento quando a criança sente-se melhor.
- As crianças de pouca idade provam qualquer coisa e podem se auto-intoxicar com seus próprios remédios de sabor agradável ou com qualquer outra droga. Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.
- É importante assinalar que as reações adversas às drogas são comuns em crianças. Os sintomas dessas reações adversas podem ser clinicamente comuns em crianças. Por conseguinte, pode ser muito difícil distinguir o efeito adverso de um fármaco com um sinal de uma doença.

Quadro 1 – Problemas em prescrições em crianças, de acordo com o *British National Formulary*. Adaptado de GRAHAME-SMITH, D.G., ARONSON, J.K. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

No planejamento da farmacoterapia, devem ser lembradas as peculiaridades fisiológicas dessa faixa etária, principalmente nos primeiros anos de vida. Além disso, também deve ser exaltada a pouca colaboração na utilização de medicamentos por via oral. Em acompanhamento de pacientes pediátricos, o farmacêutico deve ter em mente que a colaboração dos pais é fundamental (BISSON, M.P., 2008).

De acordo com Marcelo Polacow Bisson (2008), o farmacêutico deve ensinar à família a administrar medicamentos, sendo orientada para conhecer sobre:

- Nome do fármaco;
- Objetivo pelo qual se administra o fármaco;
- Quantidade de fármaco a administrar;
- Frequência de administração;
- Duração da administração;
- Efeitos previstos do fármaco;
- Sinais que possam indicar um efeito secundário do fármaco.

Após as explanações anteriores, deve-se avaliar o grau de entendimento da família. No caso de não compreensão, avaliar a utilização de outros métodos mais didáticos, como por exemplo, demonstrações, instruções por escrito e ajuste dos horários de administração do medicamento de acordo com a rotina da família (BISSON, M.P., 2008). Para que este passo seja realizado de modo correto e seguro é importante a elaboração de formulários de orientação para a família, de acordo com os exemplos a seguir.

Figura 1 – Impresso de orientação para cuidadores alfabetizados

Paciente: XXXXXX
 Data da prescrição: xx/xx/xxxx

PARACETAMOL 200mg GOTAS DAR 30 GOTAS PELA BOCA A CADA 6 HORAS AMOXICILINA 500mg COMPRIMIDO DAR 1 COMPRIMIDO PELA BOCA A CADA 8 HORAS	PARACETAMOL Esse remédio serve para dores e resfriados. Pode dar com água, leite ou suco. Gotejar o medicamento em uma colher e dar pela boca. Não gotejar diretamente na boca da criança.
---	--

Horários

6h	PARACETAMOL
8h	AMOXICILINA
ALMOÇO	PARACETAMOL
16h	AMOXICILINA
18h	PARACETAMOL
Meia noite	PARACETAMOL E AMOXICILINA









AMOXICILINA
 Esse remédio é um antibiótico.
 Dar com água.

MANTENHA OS MEDICAMENTOS FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Farmacêutico responsável pela orientação: XXXXXXX

Fonte: RICCI, Mônica Cristina Santos. Atenção Farmacêutica em Pediatria. In: STORPIRTIS, Sílvia et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 38, p. 377-391.

Figura 2 – Impresso de orientação para cuidadores não alfabetizados

				
				
	6:00h manhã	8:00h manhã	14:00h tarde	22:00h noite
AZITROMICINA Comprimido 500mg Dar 1 comprimido pela boca 1 vez por dia		8h manhã		
PARACETAMOL Solução oral 200mg Dar 30 gotas na boca a cada 8 horas	6h manhã		2h tarde	10h noite

Fonte: RICCI, Mônica Cristina Santos. Atenção Farmacêutica em Pediatria. In: STORPIRTIS, Sílvia et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 38, p. 377-391.

Segundo Sílvia Storpirtis (2008), as atribuições do farmacêutico pediátrico devem ser bem definidas, recomendando-se:

- Programa de treinamento, enfatizando cálculo de doses, seleção de formas farmacêuticas e técnicas de administração específicas de medicamentos a crianças;

- No caso de hospitais, utilização do sistema de distribuição por dose unitária, de modo a minimizar erros de medicação;
- Utilização de conhecimentos de farmacocinética;
- Educação de pacientes e cuidadores;
- Integração com a equipe multiprofissional da saúde;
- Avaliação e monitorização da eficácia e segurança da farmacoterapia prescrita.

CONCLUSÃO

Considerando essa pesquisa acerca dos parâmetros farmacocinéticos em crianças, conclui-se que é de suma importância a implantação da assistência farmacêutica como estratégia de redução de possíveis erros de prescrição, principalmente ao aplicar-se o próprio conceito da Assistência Farmacêutica que é um conjunto de ações desenvolvidas em um contexto multiprofissional, voltadas à promoção, manutenção e recuperação da saúde, tanto no nível individual como coletivo, tendo o medicamento como elemento fundamental, visando garantir o acesso da população a medicamentos seguros e eficazes e o uso racional dos mesmos.

Portanto, percebe-se que por meio de uma orientação adequada, clara e simples, aliada a um trabalho multidisciplinar, podemos alcançar um resultado gratificante com diminuição significativa da incidência de uso inadequado de medicamentos, bem como na prevenção de acidentes.

REFERÊNCIAS

BENDETTI, M Strolin et al. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, Belgium, v. 1, n. 03, p.447-471, out. 2005.

BISSON, Marcelo Polacow. Paciente Pediátrico. In: BISSON, Marcelo Polacow. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2008. Cap. 26, p. 300-317.

FARIAS, Mareni Rocha. Medicamentos em crianças. In: SCHENKEL, Eloir Paulo; MENGUE, Sotero Serrate; PETROVICK, Pedro Ros. **Cuidados com os medicamentos**. 4. ed. Rio Grande do Sul: Ufrgs Editora, 2004. p. 95-99.

FERNANDEZ, Eva et al. **Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults**. *Pharmaceutics*, Basel, Switzerland, v. 3, p.53-72, 07 fev. 2011.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz C.. **Farmacologia Clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 942-948; 973-993 p.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K.. Farmacoterapia no indivíduo jovem e no idoso. In: GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K.. **Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 11, p. 110-113.

KATZUNG, Bertram G.. **Farmacologia Básica & Clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 893-898 p.

LIBERATO, Eryck; SOUZA, Patrícia Medeiros; SILVEIRA, Celeste Aída Nogueira; LOPES, Luciane Cruz. Fármacos em crianças. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde. p. 18-25, 2008.

RICCI, Mônica Cristina Santos. Atenção Farmacêutica em Pediatria. In: STORPIRTIS, Sílvia et al. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 38, p. 377-391.