



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marta Roque dos Santos

A REALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS EM
PEDIATRIA
UMA PERSPETIVA FARMACOCINÉTICA

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro 2019

A REALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS EM
PEDIATRIA
UMA PERSPETIVA FARMACOCINÉTICA

Marta Roque dos Santos

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada orientada pela
Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2019

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, o meu sincero agradecimento □ pela orientação, disponibilidade, amabilidade, ajuda e por todas as sugestões e comentários ao longo desta dissertação de mestrado.

Aos meus pais e ao meu irmão, um enorme obrigada por todo o amor e apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim.

Aos meus avós, que de certa forma acompanham a minha vida mesmo estando longe, muito obrigada. Gosto de pensar assim!

Às minhas amigas, Ana, Diana, Mariana, Paula, Rita por me terem acompanhado ao longo desta grande aventura, muito obrigada.

À PHARTUNA, por me ter proporcionado momentos de família, de amizade, de crescimento, de diversão e de muito boa música. A todas as pessoas que por lá passaram e que me marcaram da melhor maneira, particularmente, à Beatriz, à Daniela, e à Mariana, muito obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADHD – *Attention Deficity Hyperactivity Disorder*

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação

ANZCTR – *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*

AUC – Área sob a curva

BHE – Barreira Hemato Encefálica

Cl – Clearance

Cl/F – Clearance aparente

C_{max} – Concentração plasmática máxima observada

CRRT – Terapia de Substituição Renal Contínua

CYP – Citocromo P450

ECMO – Oxigenação por Membrana Extracorpórea

EEE – Espaço Económico Europeu

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

EUCTR – *European Union Clinical Trials Register*

EudraCT – *European Clinical Trials Database*

FDA – *Food and Drugs Administration*

GABA – Ácido gama-aminobutírico

gp-P – Glicoproteína-P

IgA – Imunoglobulina A

IgE – Imunoglobulina E

NAT – n-acetiltransferase

PB/PK – Modelos Farmacocinéticos de Base Fisiológica

PIP – Plano de Investigação Pediátrica

PK/PD – Farmacocinética/Farmacodinâmica

PP – Proteínas Plasmáticas

SNC – Sistema Nervoso Central

$t_{1/2}$ – Tempo de Semi-vida

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Tmax – Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

UE – União Europeia

UGT – Uridina s-difosfato-glucoronosiltransferase

Vd – Volume de distribuição

Vd_{ss}/F – Volume de distribuição aparente no *steady state*

WHO ICTRP – *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*

RESUMO

Os doentes pediátricos constituem uma população especial face às diferenças anatomofisiológicas e orgânicas que apresentam em relação aos adultos, promovendo-lhes um elevado grau de vulnerabilidade e de heterogeneidade inter e intra-individual. O seu grau de maturação orgânica determina a farmacocinética dos fármacos, efeito farmacológico e consequentemente o regime posológico a instituir.

Atualmente, a farmacoterapia pediátrica é caracterizada por uma reduzida evidência ao nível da eficácia e da segurança dos fármacos administrados e o aumento da prescrição e da utilização de fármacos *off label*. Uma melhor compreensão e conhecimento do papel da ontogenia na ação e na disposição dos fármacos contribui para uma farmacoterapia mais segura e eficaz.

A informação clínica relativamente aos perfis farmacocinéticos de muitos fármacos em doentes pediátricos é ainda insuficiente para definir o regime posológico mais adequado a cada doente. Este facto resulta maioritariamente da diversidade de limitações práticas e éticas exigidas pelas diferentes autoridades reguladoras do medicamento de forma a garantir o bem-estar do indivíduo.

Neste contexto, a presente dissertação teve como objetivo analisar as metodologias aplicadas em ensaios clínicos pediátricos realizados com o objetivo de avaliar a farmacocinética e biodisponibilidade de novos fármacos. Por outro lado, teve como objetivo avaliar a influência das características das várias subpopulações pediátricas sobre a metodologia implementada na prática e o impacto na farmacocinética dos fármacos. Para tal, recorreram-se a plataformas de registo e de base de dados de ensaios clínicos, aplicando os critérios PRISMA na sua seleção. Do total de 367 ensaios clínicos incluídos, foram analisados 205, tendo-se verificado que os fármacos citotóxicos (aproximadamente 21%) eram a classe terapêutica mais frequentemente analisada sendo que as neoplasias e as doenças infectocontagiosas constituíam as doenças estudadas mais comuns. O grupo etário dos adolescentes foi o mais frequentemente testado (20%), por oposição aos prematuros e recém-nascidos (<5%). Verificou-se uma diferença notável entre as subpopulações, nomeadamente entre os prematuros e os recém-nascidos e os adolescentes relativamente ao número e ao volume de amostras recolhidas, sendo ambos mais reduzidos nos primeiros. Conclui-se que os dados clínicos farmacocinéticos são insuficientes face às expectativas e comparativamente com aquilo que acontece com a população adulta. Face a estas limitações, a utilização de modelos farmacocinéticos e

farmacodinâmicos constitui, atualmente, a estratégia mais promissora para identificar a dose a administrar a doentes pediátricos.

Palavras-chave: pediatria, farmacocinética, fase I, ensaios clínicos.

ABSTRACT

Pediatric patients constitute a special population regarding their anatomic, histological and organic differences. In comparison to adults, pediatric patients exhibit higher inter and intra-individual variability and vulnerability. Their organic maturation determines the pharmacokinetics of drugs, pharmacological effect and consequently the dosage regimen that should be instituted.

The current clinical trials performed in pediatric populations is scarce, increasing the prescription and off-label use of drugs. An in deep knowledge of the role of action ontogenesis and drug disposition are required to develop safer and more effective pharmacotherapy.

Clinical information regarding pediatric pharmacokinetic data remains insufficient to define the most appropriate dosage regimen for each patient in view of the diversity of practical and ethical limitations imposed by the different regulatory authorities of the medicinal product.

The present study assessed the methodological characteristics applied in pediatric clinical trials conducted to evaluate the pharmacokinetics and bioavailability of new drugs, as well as the influence of the characteristics of the various pediatric subpopulations on the methodology implemented in practice and consequent impact on pharmacokinetics of drugs. Clinical trial registration and database platforms were used and the PRISMA criteria were applied. From the total of 367 clinical trials included, 205 were analyzed, and cytotoxic drugs (approximately 21%) were found to be the most frequently analyzed therapeutic class, with malignancies and infectious diseases being the most common studied diseases. Adolescents were the most common subpopulation (20.00%) enrolled in contrast to premature infants and newborns (less than 5%). There was a noticeable difference between subpopulations with respect to the number and volume of samples collected, both of which were smaller in the former.

It is concluded that pharmacokinetic clinical data are insufficient in relation to expectations and compared to what happens to the adult population. Given these limitations, the use of pharmacokinetic and pharmacodynamic models is currently the most appropriate strategy to identify the dose to be administered to children.

Keywords: pediatrics, pharmacokinetics, phase I, clinical trials.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS	9
I. INTRODUÇÃO	10
1.1 A atualidade da farmacoterapia pediátrica e respetivos desafios.....	10
1.2 Caracterização das subpopulações pediátricas.....	14
1.3 ADME na pediatria.....	28
1.4 Doentes pediátricos em estado crítico.....	35
2. OBJETIVOS	38
2.1 Objetivo Geral.....	38
2.2 Objetivos Específicos.....	38
3. MÉTODOS E METODOLOGIAS	39
3.1 Bases de dados.....	39
3.2 Seleção dos ensaios clínicos.....	40
3.3 Recolha de dados.....	42
3.4 Análise estatística.....	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5. CONCLUSÃO	53
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos prematuros	16
Tabela 2: Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos recém-nascidos	20
Tabela 3: Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos latentes	22
Tabela 4: Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação das crianças	24
Tabela 5: Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos adolescentes	27
Tabela 6: Caracterização dos ensaios clínicos farmacocinéticos incluídos neste estudo com base na informação disponível sobre os tempos de amostragem, número e volume de amostras disponível nas plataformas de registo e de bases de dados de ensaios clínicos selecionados	50
Figura 1: Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos de acordo com os critérios Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA)	41
Figura 2: Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com as subpopulações pediátricas dos ensaios clínicos analisados neste estudo	44
Figura 3: Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com a classificação terapêutica dos ensaios clínicos analisados neste estudo	45
Figura 4: Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com as categorias das doenças dos ensaios clínicos analisados neste estudo	46
Figura 5: Frequência relativa dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com as vias de administração do(s) fármaco(s) utilizadas dos ensaios clínicos analisados neste estudo	47
Figura 6: Caracterização dos ensaios clínicos considerando a informação disponível sobre a metodologia implementada para avaliação da farmacocinética do fármaco e respetiva frequência relativa	48

I. INTRODUÇÃO

I.1. A atualidade da farmacoterapia pediátrica e respetivos desafios

Atualmente, a farmacoterapia pediátrica apresenta um grande problema no que diz respeito ao aumento da prescrição e da utilização de medicamentos não licenciados ou de uso *off label*. A reduzida evidência da eficácia e da segurança deve-se ao facto de a população pediátrica não poder, por questões éticas e práticas, ser sujeita aos mesmos estudos clínicos que a população adulta e por isso a maioria dos fármacos apresentarem perfis farmacocinéticos, de segurança e de eficácia que não estão completamente caracterizados nesta população especial (Brussee *et al.*, 2016).

Uma farmacoterapia segura e eficaz implica uma compreensão e conhecimento do papel da ontogenia na ação e disposição dos fármacos. Abraham Jacobi (1830-1919), médico e pioneiro da pediatria nos Estados Unidos da América, e Harry Sirkey (1916-1995), farmacêutico e pediatra, reconheceram a importância e a necessidade de uma farmacoterapia adequada à idade de cada criança e defenderam ainda que a determinação da dose pediátrica através da extrapolação de dados dos adultos não é satisfatória. No entanto, todo este conhecimento na determinação da dose pediátrica ainda é ignorado nos tempos de hoje, por isso o primeiro passo para uma investigação de sucesso passa pelo reconhecimento das diferenças presentes ao longo das subpopulações pediátricas, bem como, as suas características, problemas de saúde e processos de maturação específicos. A ontogenia dos processos fisiológicos básicos permite uma melhor compreensão dos diferentes mecanismos entre as várias fases de desenvolvimento presentes nas populações adulta e pediátrica (Seyberth e Kauffman, 2011).

A população pediátrica apresenta um grau de vulnerabilidade elevado, portanto é necessário empreender medidas específicas de forma a salvaguardar os direitos dos participantes e a protegê-los de riscos injustificáveis. Os estudos clínicos devem ser desenvolvidos de forma cuidada e adequada de maneira a assegurar a interpretação e a qualidade das informações obtidas para um maior benefício dos participantes (Agency, 2013).

A população pediátrica é classificada em 5 subpopulações, tendo em conta as características anatómicas e metabólicas, e conseqüentemente a distintos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Segundo *International Conference on Harmonisation topic E11*, a classificação da população pediátrica divide-se nas seguintes categorias de acordo com a faixa etária (Agency, 2013):

- Prematuros (<36 semanas de gestação);

- Recém-nascidos (0 aos 27 dias);
- Latentes (28 dias aos 23 meses);
- Crianças (2 aos 11 anos);
- Adolescentes (12 aos 17 anos).

Na investigação clínica pediátrica, por questões éticas e práticas dos ensaios clínicos, apenas é realizado um número reduzido de ensaios de curta duração, contrariamente àquilo que acontece em populações adultas. Para além disso, inclui apenas participantes doentes, visto que não é eticamente correto que indivíduos pediátricos saudáveis participem neste tipo de ensaios. Desta forma, o número de participantes torna-se limitado e as suas idades bastante variáveis (Brussee *et al.*, 2016). Nos ensaios clínicos farmacocinéticos pediátricos, observa-se uma variabilidade inter-individual relativamente à idade de cada participante mais elevada do que nos ensaios farmacocinéticos realizados em adultos e idosos apesar de, obviamente, os dados de ensaios clínicos pediátricos traduzirem uma melhor utilização clínica quando aplicados na farmacoterapia pediátrica (Agency, 2013). As questões práticas *major* impostas nos ensaios de farmacocinética/biodisponibilidade em pediatria incluem o número e o volume de amostras individuais recolhidas limitadas (volumes de amostras de sangue devem ser justificados no protocolo), enquanto que os de eficácia se incidem maioritariamente nas dificuldades em encontrar participantes da subpopulação dos prematuros e *endpoints* válidos para medir a eficácia na população em questão (Agency, 2013; Brussee *et al.*, 2016). Relativamente ao consentimento informado, são os pais ou os tutores legais que assumem a responsabilidade da participação da criança neste tipo de estudos, de acordo com as leis e as normas nacionais. Por outro lado, os participantes cuja maturidade intelectual é adequada devem assinar e datar pessoalmente o consentimento informado. Todos os participantes pediátricos devem ser informados sobre os objetivos e o plano do estudo, bem como, dos seus direitos, particularmente na recusa ou na desistência do estudo a qualquer altura, numa linguagem e termos que possam compreender (Agency, 2013).

Os estudos clínicos que envolvam o desenvolvimento de fármacos para uma doença ou condição semelhante nos adultos devem incluir a população pediátrica de forma a antecipar a sua utilização futura na pediatria. Ainda assim, estes ensaios devem ser realizados sem colocar o bem-estar dos participantes pediátricos em risco e de modo a proteger os direitos dos participantes nos estudos pediátricos (Agency, 2013).

Desta forma, os ensaios devem ser desenhados de modo a que a integridade, a qualidade e interpretação dos dados obtidos sejam asseguradas, para além da relevância da

ocorrência de todos os esforços de maneira a reduzir riscos conhecidos. Também, relativamente aos fatores a considerar no âmbito da tomada de decisão da progressão do desenvolvimento de um ensaio pediátrico, é necessária a presença de uma doença grave ou crítica (que coloca a vida do doente em risco) para a qual o fármaco sob investigação constitui um avanço terapêutico potencialmente importante. Esta responsabilidade é partilhada tanto pelas autoridades reguladoras e pelos profissionais de saúde como pela sociedade em geral. Neste sentido, a *International Conference on Harmonisation (ICH) topic E11* destaca algumas considerações fundamentais para a investigação clínica em pediatria (Agency, 2013):

- no caso de prematuros e recém-nascidos, recomenda-se a necessidade de um desenvolvimento cuidadoso do protocolo com o contributo de farmacologistas neonatais, assim como, de neonatologistas, alertando para o facto de a extrapolação de dados de eficácia de adultos só ser oportuna para as faixas etárias superiores ao prematuro;
- a propósito dos latentes, salientam a existência de uma variabilidade interindividual considerável ao nível dos processos de maturação, particularmente do sistema nervoso central (SNC), do sistema imunológico e da função hepática e renal;
- relativamente às crianças, indicam que devem ser definidas estratégias específicas nos protocolos de forma a verificar qualquer um dos efeitos do fármaco ao nível do crescimento e desenvolvimento. Para além disso, referem que o aumento das competências motoras e cognitivas e a entrada na escola podem condicionar a sua capacidade na participação em determinados tipos de estudos de eficácia, uma vez que indicadores úteis na medição da eficácia do produto medicinal incluem a assiduidade e o êxito escolar, bem como, o ganho de peso e crescimento do esqueleto;
- em relação aos adolescentes, explicam que, por vezes, a determinação específica do efeito terapêutico de um fármaco na puberdade pode ser pertinente a partir da realização de estudos em participantes em pré e em pós-puberdade. Para além disso, também se aconselha a obtenção de biomarcadores de puberdade ou o registo das fases *Tanner* do desenvolvimento pubertário e avaliar a informação de qualquer impacto nas alterações pubertárias. Em determinados tipos de estudos, devem ser considerados a revisão da atividade sexual, utilização de meios contraceptivos e a realização de testes de gravidez. Os resultados dos estudos clínicos podem ser condicionados pelas mudanças emocionais e pela evolução cognitiva. A utilização recreativa de fármacos não prescritos e o consumo de tabaco e álcool também devem ser analisados.

Após o nascimento, o crescimento físico torna-se um processo contínuo do desenvolvimento e do crescimento que outrora aconteceram no útero da mãe. Tanto o crescimento como o desenvolvimento não estão completos no momento do nascimento e a maturação atinge-se anos mais tarde. Ocorrem diversas mudanças fisiológicas durante os primeiros dias, meses e anos da infância que influenciam a biodisposição dos fármacos e conseqüentemente a resposta a resposta terapêutica, bem como, a sua toxicidade e os regimes posológicos a instituir. Durante a infância estas mudanças são dinâmicas, frequentemente não lineares o que torna a dose padrão eficaz inadequada para esta população. Os efeitos destas alterações relacionam-se, em grande parte, com a função dos órgãos principais ao nível do metabolismo e da excreção e com as alterações ao nível da composição corporal. Ao nível do crescimento, a sua taxa diminui rapidamente de 25% por mês ao nascer a 4% num ano até 1% para as restantes faixas etárias. A superfície corporal é máxima no nascimento quando comparada com o tamanho da criança, e o gasto calórico aumenta 3 ou 4 vezes durante o primeiro ano de vida. As alterações relevantes ao nível das proporções e da composição corporal acompanham tanto o crescimento como o desenvolvimento, assim como, a diferenciação e a maturação dos sistemas de órgãos mais importantes. A maturação é um processo contínuo e lento que ocorre durante a infância apesar do crescimento e do desenvolvimento serem mais rápidos durante os primeiros anos de vida. A grande diferença, tanto a nível fisiológico como farmacológico, entre as crianças e os adultos reside neste processo dinâmico que envolve o crescimento, o desenvolvimento e a maturação. Durante a infância, as proporções do peso corporal variam notavelmente ao longo das diferentes subpopulações. No caso da água extracelular, existe uma diminuição gradual ao longo da infância. Em relação ao peso corporal total, compreende 70 a 75% do peso total em recém-nascidos e 85% em prematuro. Relativamente à quantidade de proteínas, ocorre um aumento de 20% até aos 50%, desde os recém-nascidos à população dos adultos. Quanto ao peso corporal total, a gordura constitui 3% deste peso em prematuros, 12% em recém-nascidos e aproximadamente 24% nos latentes (a partir dos 4 meses.) O início da puberdade varia de criança para criança (entre os 8 e os 14 anos de idade) uma vez que depende da etnia, da genética, da nutrição, do estado de saúde, da atividade física e do género. Este período caracteriza-se por uma transformação do corpo num curto intervalo de tempo com a maturação sexual (Fomon e Nelson, 2002; Zajicek, 2012).

A escolha adequada da dose e do regime posológico para cada uma das subpopulações pediátricas exige um conhecimento das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas básicas do fármaco administrado, bem como, da influência dos efeitos da disposição do mesmo

no organismo da criança. Desta forma, é fundamental uma melhor compreensão relativa aos processos mais importantes na farmacocinética: a Absorção, a Distribuição, o Metabolismo e a Excreção (ADME) (Bartelink *et al.*, 2006). Efetivamente, os processos fisiológicos que afetam variáveis farmacocinéticas alteram-se fundamentalmente nos primeiros anos de vida, especialmente nos primeiros meses conforme será descrito nas secções 1.2 e 1.3.

1.2. Caracterização das subpopulações pediátricas

As subpopulações pediátricas compreendem os prematuros, os recém-nascidos, os latentes, as crianças e os adolescentes. Cada subpopulação apresenta características anatómicas e fisiológicas bem como perfis de maturação e de desenvolvimento significativamente distintos que conferem uma heterogeneidade e inter e intra-variabilidade elevadas que determinam tantos os perfis de eficácia e de segurança como os de farmacocinética e de farmacodinâmica da farmacoterapia pediátrica.

Prematuros

A subpopulação dos prematuros é constituída por indivíduos com menos de 36 semanas de gestação, cujo objetivo principal é a sobrevivência. Os elementos diferenciadores mais relevantes entre as subpopulações dos prematuros, dos recém-nascidos e dos latentes e as subpopulações das crianças e dos adolescentes são o elevado volume craniano e circunferência cefálica nas primeiras semanas. Para além disso, apresentam uma elevada permeabilidade através da BHE, e elevado fluxo sanguíneo cerebral; estes fatores e a diminuída capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (**Tabela I**) contribuem para uma exposição do Sistema Nervoso Central (SNC) a concentrações mais elevadas de fármacos comparativamente às outras faixas etárias (Seyberth e Kauffman, 2011).

Por outro lado, a composição corporal dos prematuros apresenta alterações contínuas significativas durante os primeiros anos para além de se relacionar tanto com a idade gestacional como com a pós-natal. Assim, a menor percentagem de massa gorda e peso corporal bem como elevada quantidade de água corporal e rácio água extracelular/água intracelular em relação às crianças e adultos contribuem para alterações significativas no volume de distribuição dos fármacos (**Tabela I**) e conseqüentemente nos efeitos farmacológicos (Seyberth e Kauffman, 2011).

Em relação à administração de fármacos a prematuros, o aumento da permeabilidade da pele (**Tabela I**) deve ser contabilizado e, quando possível, uma opção transdérmica menos dolorosa e não invasiva deve ser considerada ao invés das vias de administração como a intravenosa ou a intramuscular. Da mesma forma, o risco de efeitos secundários pode aumentar com o aumento da permeabilidade ao nível da derme quando são administrados antibióticos (Seyberth e Kauffman, 2011).

O prematuro de apenas 22 a 23 semanas de gestação apresenta uma viabilidade muito limitada devido ao facto do sistema cardiovascular-pulmonar, cujo desenvolvimento está incompleto (**Tabela I**), não estar plenamente funcional num ambiente diferente do uterino, mesmo que exista um apoio de cuidados intensivos. O desenvolvimento incompleto do sistema em causa pode resultar nas seguintes condições: enterocolite necrosante (resulta da imaturidade do sistema imunitário e do trato gastrointestinal), autorregulação cerebral incompleta (fator de risco que pode resultar em défice cognitivo ou paralisia cerebral), síndrome de dificuldade respiratória aguda (resulta de uma função pulmonar inadequada) e hipertensão pulmonar (**Tabela I**). Em relação ao prematuro de 31 a 36 semanas de gestação, embora exista um elevado risco de desenvolvimento de diversos problemas de saúde graves devido à imaturidade da maioria dos sistemas de órgãos, nem sempre está sujeito a uma situação de perigo de vida. As condições patológicas mais comuns incluem: suscetibilidade a infeções (imaturidade do sistema imunitário), disfunção peristáltica (imaturidade do trato gastrointestinal), instabilidade do controlo da temperatura e apneia (imaturidade do sistema nervoso central), taquipneia transitória, hipertensão pulmonar e icterícia e hipoglicemia (**Tabela I**) (Seyberth e Kauffman, 2011).

Alguns dos exemplos característicos da subpopulação dos prematuros, relativos à imaturidade do desenvolvimento dos órgãos bem como, os respetivos efeitos finais incluem (Seyberth e Kauffman, 2011):

- Retinopatia de prematuridade: maior causa de morbilidade nos prematuros e com reduzida mortalidade devido aos avanços nos cuidados intensivos nos últimos anos. A interrupção de uma gravidez de apenas 26 semanas de gestação pode despoletar esta doença. Esta caracteriza-se pelo aumento da neovascularização extrarretiniana que pode evoluir para um deslocamento da retina e terminar com cegueira;
- Hipotiroidismo congénito: resultam em dificuldades na aprendizagem e em alterações fenotípicas caso esta doença não seja tratada ou identificada a tempo.

Tabela 1 – Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos prematuros (↑ aumento; ↓ diminuição).

Subpopulação	Faixa etária	Características anatómicas	Características metabólicas	Condições, distúrbios e patologias comuns
Prematuros	<36 semanas de gestação	↑ rácio água extracelular/ intracelular ↑ água corporal ↑ circunferência encefálica ↑ volume craniano ↑ permeabilidade BHE e pele ↑ fluxo sanguíneo cerebral ↓ massa gorda ↓ peso corporal	- Alterações no Vd - Limitação da capacidade de ligação às PP - Imaturidade do S. cardiovascular-pulmonar, S. Imunológico, S. Gastrointestinal, SNC - Imaturidade função hepática e renal p CI sistémica	- Enterocolite necrosante - Autorregulação cerebral incompleta - Síndrome de dificuldade respiratória aguda - Hipertensão pulmonar - Suscetibilidade a infeções - Disfunção peristáltica - Instabilidade do controlo da temperatura - Apneia - Taquipneia transitória - Icterícia - Hipoglicemia - Retinopatia de prematuridade - Hipotiroidismo congénito

Recém-nascidos

A subpopulação dos recém-nascidos é constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 0 e os 27 dias cujo objetivo principal é a adaptação (Seyberth e Kauffman, 2011). Comparativamente com as subpopulações dos latentes e das crianças, o rácio água extracelular-água intracelular, bem como, a quantidade de água corporal, são elevadas nos recém-nascidos (**Tabela 2**). Embora, quando comparamos com o prematuro, o recém-

nascido apresenta um aumento da quantidade de gordura corporal, o qual aumenta com o número de semanas de gestação (Seyberth e Kauffman, 2011).

Os recém-nascidos são caracterizados por um aumento rápido de peso, uma elevada permeabilidade da pele e da BHE (resulta numa maior vulnerabilidade do SNC a toxicidade farmacológica), uma ampla circunferência encefálica e uma grande área de superfície corporal (**Tabela 2**) (Seyberth e Kauffman, 2011).

Embora o grau de maturidade no desenvolvimento orgânico e corporal seja mais elevado no recém-nascido do que no prematuros, ambas as subpopulações partilham problemas de saúde graves como a imaturidade do sistema imunitário, o aumento da suscetibilidade a convulsões, do risco metabólico durante o período imediatamente a seguir ao nascimento e do risco farmacológico de desenvolver encefalopatia bilirrubínica (**Tabela 2**). O aumento do risco neonatal de encefalopatia bilirrubínica resulta de um aumento da concentração de bilirrubina não conjugada livre que se difunde pelo SNC. Esta condição é uma consequência do aumento da produção de bilirrubina após desagregação dos eritrócitos que em combinação com a limitação transitória na conjugação da bilirrubina pelo fígado dá origem a icterícia neonatal (Seyberth e Kauffman, 2011).

Logo após o nascimento, a instabilidade metabólica pode resultar em hipocalcemia com convulsões ou hipoglicemia sintomática, sendo necessária hospitalização imediata (**Tabela 2**). A causa mais comum desta instabilidade metabólica corresponde à diabetes gestacional. Outras condições comuns aos recém-nascidos, nomeadamente no período perinatal, dizem respeito ao aumento da mortalidade e morbidade devido a infeções que resultam da imaturidade da resposta imunológica, tanto a adaptativa como a inata (Seyberth e Kauffman, 2011).

Para além das fontes metabólicas e anatómicas das convulsões, o processo de maturação neuronal incompleto (**Tabela 2**) também contribui para a predisposição do cérebro do recém-nascido a sofrer convulsões. Concluindo, os primeiros meses, após o nascimento, são fundamentalmente significativos para um normal desenvolvimento cerebral (Seyberth e Kauffman, 2011).

Durante esta fase de desenvolvimento pediátrico, o crescimento e a maturação cerebral são muito notáveis e são induzidos por estímulos externos detetados no nascimento. No primeiro ano após o nascimento, o processo não linear de mielinização atinge um pico máximo. Este processo inicia-se no último trimestre de gestação e prolonga-se até aos 20 anos de idade. Ao nível da função e do desenvolvimento dos neurotransmissores, também existem

alterações complexas, nomeadamente a troca excitatória-inibitória da sinalização ácido gama-aminobutírica (GABA) (**Tabela 2**) (Bartelink *et al.*, 2006).

Também ocorrem alterações na diferenciação, no crescimento e na função do trato gastrointestinal significativas no transporte dos fármacos administrados oralmente. Nas primeiras horas de vida bem como nos primeiros dias, a massa da mucosa intestinal e o peso intestinal duplicam de forma a adequar a passagem alimentar na ausência do cordão umbilical. O súbito desenvolvimento intestinal, ao nível funcional e do crescimento, é estimulado pela ingestão do colostro (constituído por fatores de crescimento), o qual apresenta uma elevada concentração de imunoglobulina A (IgA), promovendo o desenvolvimento do sistema imunológico. Por estas razões, a biodisponibilidade e absorção dos fármacos administrados por via oral podem estar comprometidas pelas modificações da função exócrina biliar e pancreática, da secreção do ácido gástrico e do tempo do trânsito intestinal que ocorrem nos recém-nascidos (**Tabela 2**). Quando nasce, o recém-nascido apresenta um pH gástrico neutro apesar do bom desenvolvimento das células parietais, e o esvaziamento gástrico é diminuído como consequência da tamponização do conteúdo gástrico pelos alimentos. Embora seja neutro no nascimento, após 48 horas, o pH gástrico diminui para um valor ácido de aproximadamente 3. Nas 24 horas seguintes, o pH gástrico volta a ser neutro (**Tabela 2**) mantendo-se contante durante os 10 dias seguintes. Após este intervalo de tempo, o seu valor volta a diminuir até atingir o valor da população adulta, por volta dos 2 anos de idade (Bartelink *et al.*, 2006). A redução da secreção do suco gástrico (ácido) pode diminuir a absorção de fármacos que necessitam deste ácido para que ocorra a sua absorção/dissolução. Um dos exemplos destes fármacos é a penicilina que é absorvida de uma forma mais eficiente em recém-nascidos e nos latentes do que na população adulta. No entanto, estas alterações raramente influenciam a absorção de fármacos não ácido-labéis para os quais a absorção é continuamente eficiente ao longo do intestino delgado (Strolin Benedetti e Baltes, 2003). Note-se que a imaturidade da barreira da mucosa gastrointestinal, com o aumento da permeabilidade (**Tabela 2**), também pode comprometer a absorção gastrointestinal devido de macromoléculas (como a lactalbumina) ou de aminoglicosídeos. Por outro lado, a diminuição desta absorção pode resultar a partir de uma concentração inadequada de sais biliares no íleo (Seyberth e Kauffman, 2011).

Existem certas situações que podem contribuir para um risco neonatal tais como farmacoterapia materna e a amamentação. Um exemplo destas situações reside no caso de envenenamento fatal, através da amamentação, por administração de fármacos opióides, em que as mães que amamentam, constituem um metabolizador ultrarrápido na transformação da

codeína em morfina. Neste caso, os elevados níveis de morfina no leite materno podem conduzir, em termos farmacológicos, a níveis de opióides significativos, na medida em que há um transporte de uma elevada quantidade de morfina pelo leite materno (Seyberth e Kauffman, 2011).

Alguns exemplos característicos da subpopulação dos recém-nascidos, relativos à imaturidade ao nível do desenvolvimento dos sistemas de órgãos bem como, os respetivos efeitos a longo prazo correspondem aos seguintes (**Tabela 2**) (Seyberth e Kauffman, 2011):

- Tratamento inapropriado ao nível de convulsões: a primeira linha de tratamento ao nível de anticonvulsivantes tem uma eficácia limitada e é potencialmente neurotóxica para o cérebro que ainda está em desenvolvimento. Condições como atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral, epilepsia pós-natal, microcefalia e problemas de comportamento estão frequentemente relacionados com convulsões neonatais repetitivas ou prolongadas;
- Lesões dolorosas e a resposta à dor: numa visão a longo prazo, a gestão do tratamento da dor é um desafio dada a imaturidade do SNC. Para além disso, tanto as intervenções cirúrgicas como os procedimentos dolorosos durante os cuidados intensivos a que a população pediátrica é sujeita, a longo prazo, tem uma grande influência na percepção somatossensorial.

Tabela 2 – Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos recém-nascidos (↑ aumento; ↓ diminuição).

Subpopulação	Faixa etária	Características anatómicas	Características metabólicas	Condições, distúrbios e patologias comuns
Recém-nascidos	0 - 27 dias	↑ rácio água extracelular/ intracelular ↑ água corporal ↑ gordura corporal ↑ rápido peso corporal ↑ circunferência encefálica ↑ área superfície corporal ↑↑ massa mucosa intestinal ↑↑ peso intestinal ↑ permeabilidade gastrointestinal ↑ permeabilidade pele e BHE - Imaturidade da mucosa intestinal - Desenvolvimento intestinal súbito	- Imaturidade do S. imunológico e do SNC - Instabilidade metabólica - Troca excitatória/inibitória da sinaliza�o do GABA - Altera�es das fun�es exócrina, biliar e pancreática - pH gástrico neutro ↑↑ variabilidade matura�o enzimática de metaboliza�o ↓ expressão CYP3A e gp-P	Convulsões neonatais (prolongadas e repetitivas): Paralisia cerebral; Atraso no desenvolvimento; Epilepsia pós-natal; Microcefalia. - Hipocalcemia com convulsões - Hipoglicemia sintomática - Encefalopatia bilirrubínica

Latentes

A subpopula o dos latentes   constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 28 dias e os 23 meses cujos objetivos principais são o crescimento rápido e matura o. Normalmente, aos 5 meses de idade ocorre uma duplica o ao nível do peso corporal que triplica aos 12 meses (**Tabela 3**). Neste momento, também existe um aumento da superfície e do comprimento do corpo na ordem dos 200 e 50% respetivamente (**Tabela 3**). Durante o seu desenvolvimento, os latentes apresentam uma acumula o de gordura significativamente súbita nos primeiros 6 meses após o nascimento. Por oposi o, a quantidade de água corporal (com especial interesse relativo ao rácio água extracelular/água

intracelular), diminui de forma contínua (**Tabela 3**) durante as primeiras fases de desenvolvimento pediátrico (Seyberth e Kauffman, 2011).

Os principais órgãos responsáveis pelo metabolismo e eliminação dos fármacos, os rins e o fígado, atingem o peso máximo relativamente ao peso corporal entre o primeiro e o segundo ano de vida. Este intervalo de tempo também é caracterizado pela melhor capacidade ao nível do metabolismo e da eliminação (Seyberth e Kauffman, 2011).

Alguns exemplos característicos da subpopulação dos latentes, relativos à imaturidade do desenvolvimento dos órgãos bem como, os respetivos efeitos finais incluem os seguintes (**Tabela 3**) (Seyberth e Kauffman, 2011):

- Doença obstrutiva aguda das vias aéreas inferiores e infeções das vias aéreas superiores: o latente fica predisposto a qualquer uma das patologias referidas devido ao reduzido tamanho das vias aéreas (resultado de alterações nas vias aéreas e do crescimento pulmonar constante);
- Doenças infecciosas: resultam de uma maturação incompleta ao nível dos sistemas respiratório e imunológico. Como não há capacidade para expressar uma resposta imunológica sustentável, o latente fica predisposto a doenças infecciosas;
- Convulsões: podem resultar a partir de diversos processos patológicos comuns a esta subpopulação como infeções sistémicas, desequilíbrios metabólicos e febre em convulsões febris. Há uma maior predisposição para a atividade de convulsões nesta fase de maturação do que noutras;
- Tumores embrionários: os mais comuns são o retinoblastoma, o neuroblastoma e nefroblastoma (Tumor *Wilms*).

Para além das patologias referidas anteriormente, há fatores ambientais que também podem predispor os latentes a patologias como a síndrome de morte súbita, a maior causa de mortalidade nos latentes. Um latente sujeito à exposição de nicotina evidencia constantemente uma hiperatividade de stress cardiovascular associado a uma desregulação ortostática (Seyberth e Kauffman, 2011).

Tabela 3 – Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos latentes (↑ aumento; ↓ diminuição).

Subpopulação	Faixa etária	Características anatómicas	Características metabólicas	Condições, distúrbios e patologias comuns
Latentes	1 – 23 meses	↑↑ peso corporal ↑ área superfície corporal ↑↑ gordura corporal ↓ água corporal ↑↑ peso hepático e renal ↓ tamanho das vias aéreas ↑ comprimento corporal	- Imaturidade do S. Respiratório e do S. Imunológico ↑↑ capacidade metabólica e eliminação	- Doença obstrutiva aguda das vias aéreas inferiores - Infecções das vias aéreas superiores - Convulsões - Infecções sistémicas - Tumores embrionários: Retinoblastoma; Neuroblastoma; Nefroblastoma; Síndrome de morte súbita.

Crianças

A subpopulação das crianças é constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 2 e os 11 anos cujos objetivos principais são a linguagem, a socialização e o crescimento contínuo. Esta fase de desenvolvimento apresenta um aumento da massa muscular, uma taxa de crescimento mais lenta e uma estrutura corporal minimamente estável (**Tabela 4**) até a criança atingir a puberdade (Seyberth e Kauffman, 2011).

As diversas modificações, ao nível do desenvolvimento, exclusivas desta subpopulação pediátrica, podem estar na génese de alguns dos distúrbios e das patologias comuns às crianças como por exemplo (**Tabela 4**) (Seyberth e Kauffman, 2011):

- Asma infantil – a maioria dos casos iniciam-se antes dos 6 anos de idade e é considerada a forma mais comum de condição crónica nas crianças. É considerada como a alergia mais frequente na pediatria que resulta duma desregulação imunológica grave e uma secreção da citocinas que facilitam a formação de imunoglobulina E (IgE) e a eosinofilia. As consequências da farmacoterapia de controlo para a asma (inalação de

- glucocorticoides), designadamente o atraso do crescimento e efeitos a longo prazo a nível pulmonar e cardiovascular, ainda não são muito conhecidos;
- Epilepsia – a forma mais comum para as convulsões pediátricas diz respeito epilepsia de ausência na infância que se caracteriza por episódios de convulsões curtos em que a criança não está nem consciente nem responsiva. Esta patologia não é muito frequente antes dos 5 anos, e, normalmente entra em remissão por volta dos 10/12 anos com um bom prognóstico;
 - Diabetes *Mellitus* tipo I – é considerada como a perturbação endócrino-metabólica mais frequente, tanto nas crianças como nos adolescentes e está associada à destruição autoimune das células E das ilhotas pancreáticas que conduz a uma deficiência em insulina;
 - Doenças reumáticas – as manifestações mais comuns, normalmente sistémicas, incluem febre, artralgia e cansaço e caracterizam-se pela atividade autoimune dos linfócitos B e T. Esta doenças incluem doenças ao nível do tecido conjuntivo e do colagénio;
 - Distúrbios neurocomportamentais – a manifestação crónica mais comum está relacionada com *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) caracterizado por episódios de rápida aquisição de linguagem, socialização, distúrbios no comportamento, entre outros. A farmacoterapia está associada à administração de psicostimulantes (perigo de risco pelo uso prolongado dos fármacos), bem como, apoio psicológico;
 - Neoplasias – as formas neoplásicas mais frequentes (particularmente entre os 2 e os 6 anos) são os linfomas e a leucemia linfoblástica aguda. Esta patologia também pode estar relacionada com fatores de risco tanto ao nível genético como ambiental. É importante distinguir, neste caso, a pediatria da população adulta porque existem diferenças significativas quanto à localização do tumor, no prognóstico, na biologia molecular e na distribuição. Apesar de se verificar um aumento no tempo de sobrevivência da exposição a diversos tipos de neoplasias, observa-se a existência de efeitos a longo prazo em processos mais tardios de maturação nos sistemas cardiovascular, imunológico ou reprodutivo, por exemplo;
 - Nefrite glomerular aguda – a maioria dos casos ocorre entre os 5 e os 12 anos e é menos frequente antes dos 3 anos. Está relacionada com a ativação do sistema de complemento e é mediada pelos complexos imunológicos nefrogénicos;
 - Acidentes – estão relacionados com a prática de exercício físico e a participação em eventos desportivos que podem aumentar o risco de lesões;

- ADHD – a farmacoterapia consiste na administração de psicostimulantes de forma a aumentar a capacidade de concentração, minimizar a hiperatividade e melhorar o aproveitamento escolar. Estes fármacos aumentam consideravelmente a pressão arterial e a frequência cardíaca e predispõem a criança a uma morte súbita ou a consequências cardiovasculares graves. Para além disso, podem comprometer o crescimento, o sono ou o apetite. Deve haver ainda um especial cuidado com crianças com pressão arterial ou distúrbio cardiovascular sanguíneo.

Tabela 4 – Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação das crianças (↑ aumento; ↓ diminuição).

Subpopulação	Faixa etária	Características anatómicas	Características metabólicas	Condições, distúrbios e patologias comuns
Crianças	2 – 11 anos	↑ massa muscular ↓ taxa crescimento - Estrutura corporal estável	↑ CI renal - $t_{1/2}$ mais curto	- Asma infantil - Epilepsia - Diabetes <i>Mellitus</i> tipo I - Doenças reumáticas - Distúrbios neurocomportamentais (ADHD) - Neoplasias: Linfomas; Leucemia linfoblástica aguda. - Nefrite glomerular aguda - Acidentes (consequências da atividade física)

Adolescentes

A subpopulação dos adolescentes é constituída por indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos cujos objetivos principais são o crescimento final e a maturação reprodutiva. A idade que marca o início da puberdade depende de algumas

condições desde a nutrição, ao estado de saúde, à genética, à atividade física e à etnia, no entanto pode ocorrer entre os 8 e os 14. Normalmente, ocorre primeiro na população do sexo feminino do que no masculino (quase 2 anos depois) (Seyberth e Kauffman, 2011).

Os aspetos mais frequentes que ocorrem ao nível da maturação são a alteração no corpo com a maturação sexual (num curto período de tempo) e o surto de crescimento. Para além das mudanças ao nível do crescimento e da composição corporal, é ao nível cardiorrespiratório que ocorre uma duplicação do peso do músculo cardíaco, bem como, a expansão da pressão sistólica (**Tabela 5**) (ocorre primeiro no sexo masculino devido a um decréscimo na frequência cardíaca e a um aumento do tamanho e da capacidade vital pulmonar). Também decorre um aumento na produção de eritrócitos e do volume sanguíneo dos rapazes, embora se mantenham constantes para as raparigas (**Tabela 5**). Existe ainda o aumento dos níveis das hormonas esteroides (**Tabela 5**) responsáveis pela regulação das alterações plásticas a nível estrutural e funcional. Este processo pode comprometer o comportamento social, as funções cognitivas e os comportamentos de risco (Seyberth e Kauffman, 2011).

As diversas modificações, ao nível do desenvolvimento, exclusivas desta subpopulação pediátrica, podem estar na génese de alguns dos distúrbios e das patologias comuns aos adolescentes (**Tabela 5**) (Seyberth e Kauffman, 2011):

- Diabetes *Mellitus* tipo I – o segundo pico de início da doença ocorre mais cedo nas raparigas e pode estar associado ao surto de crescimento induzido pela secreção da hormona de crescimento (antagoniza a insulina) ou pelas hormonas sexuais;
- Covariação de comportamentos de risco – existem várias associações de comportamentos de risco desde fumar cigarros (mais frequente nas raparigas) ao uso de substâncias ilícitas, desde a falha no método contraceptivo a uma gravidez não desejada, desde o consumo de álcool (mais comum nos rapazes) a lesões não intencionais (taxa de mortalidade muito elevada), entre outras, cada vez mais frequentes nesta subpopulação;
- Comportamento sexual – o início da atividade sexual entre os adolescentes ocorre cada vez mais cedo o que os torna mais propensos a gravidezes não desejadas e à transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. O início da atividade sexual pode variar conforme a etnia, a idade da menarca (primeira menstruação), e o estatuto social;
- Neoplasias – os tipos de cancro mais frequentes na adolescência são os sarcomas (desde o osteossarcoma a outros sarcomas de tecido mole), os carcinomas ováricos e testiculares, e a doença de *Hodgkin*;

- Distúrbios mentais – tanto a depressão como o suicídio e os distúrbios alimentares constituem exemplos dos distúrbios mentais mais frequentes na adolescência. Em relação à depressão, o risco de suicídio é significativamente elevado e é mais comum nos rapazes do que nas raparigas e corresponde, ainda, à terceira causa de morte nos adolescentes. Embora as raparigas apresentem um maior risco de sofrer depressão, os rapazes são frequentemente os mais impulsivos e agressivos. Relativamente aos distúrbios alimentares, tanto a bulimia como a anorexia nervosa constituem os distúrbios mais recorrentes e apresentam taxas de mortalidade e morbidade muito elevadas. Estes distúrbios são muito mais habituais nas raparigas do que nos rapazes (oito vezes maior) e caracterizam-se por sentimentos de receio de ganhar peso e de insatisfação com o tamanho e peso do seu corpo. Manifestações como a indução do vômito ou a má nutrição podem ter consequências graves como a desidratação, a bradicardia, a vasoconstrição periférica, a osteopenia, a diminuição da filtração glomerular, entre outros. A farmacoterapia consiste em antidepressivos (como os antipsicóticos atípicos ou os tricíclicos) no entanto os seus efeitos ainda não estão bem estudados na pediatria.
- Psicostimulantes – os riscos associados a esta terapêutica são mais significativos em adolescentes do sexo masculino uma vez que o ADHD é mais frequente nesta população;
- Esteroides anabólicos androgénicos – frequentemente utilizado em adolescentes atléticos do sexo masculino. Em relação a indivíduos entre os 10 e os 13 anos de idade, as consequências da utilização deste tipo de substâncias conduzem à suspensão precoce das placas do crescimento epifisário resultando num crescimento linearmente atrofiado. A maioria dos efeitos cardiovasculares secundários incluem a hipertensão e a cardiomiopatia hipertrófica. Além do mais, também se observam consequências ao nível da neuropsiquiatria como alterações de humor, depressão e aumento do grau de agressividade. A combinação de estimulantes centrais ou de álcool com este tipo de terapêutica pode estimular o comportamento violento ou o suicídio;
- Nicotina – a administração de nicotina pode contribuir para o aumento do uso subsequente de substâncias abusivas. O comportamento de dependência está relacionado com a interferência, direta ou indireta, da nicotina sob a via dos recetores da acetilcolina. Para além disso, a exposição à nicotina durante a adolescência pode provocar efeitos a longo prazo ao nível da função do sistema límbico, responsável por uma série de funções, como a memória a longo prazo, que está envolvida nos distúrbios de dependência.

Tabela 5 – Visão global das características principais (faixa etária, anatomia e metabolismo específicos e condições, distúrbios ou patologias comuns) da subpopulação dos adolescentes (↑ aumento; ↓ diminuição)

Subpopulação	Faixa etária	Características anatómicas	Características metabólicas	Condições, distúrbios e patologias comuns
Adolescentes	12-17 anos	<p>↑↑ massa músculo cardíaco</p> <p>- Expansão pressão sistólica (ocorre mais cedo no sexo masculino)</p> <p>↑ tamanho e capacidade vital pulmonar</p> <p>↓ frequência cardíaca</p> <p>↑ massa eritrócitos (Constante no sexo feminino)</p> <p>↑ Volume sanguíneo (Constante no sexo feminino)</p>	<p>↑ níveis hormonas esteroides gonádicos</p> <p>↓ capacidade enzimática na metabolização</p> <p>↑ níveis hormona do crescimento</p> <p>↓ secreção tubular</p> <p>- Ativação da função reprodutora</p>	<p>- Diabetes <i>Mellitus</i> tipo I</p> <p>- Neoplasias: Sarcomas; Carcinomas ováricos e testiculares; Doença de <i>Hodgkin</i>.</p> <p>- Distúrbios mentais: Depressão; Suicídio.</p> <p>- Distúrbios Alimentares: Anorexia; Bulimia.</p> <p>- Comportamentos de risco: Uso de substâncias ilícitas; Gravidez não desejada; Consumo de álcool e tabaco; Doenças sexualmente transmissíveis.</p>

I.3. ADME em pediatria

Absorção

A absorção depende de vários fatores relacionados com as características demográficas e com o estado fisiopatológico do doente bem como das propriedades físico-químicas do fármaco administrado. As vias de administração oral, tópica ou qualquer outra via, exceto a intraóssea, intratecal e a intravenosa, implicam a absorção de agentes terapêuticos, isto é a passagem do fármaco do local de administração para a corrente sistêmica. Assim, tanto o fluxo sanguíneo no local da administração como a função gastrointestinal (para fármacos administrados por via oral) e a permeabilidade da pele (para fármacos administrados por via tópica) constituem fatores que condicionam a absorção. Para além destes, a absorção é altamente influenciada por diversas mudanças fisiológicas que ocorrem durante o desenvolvimento [por exemplo a maturação da atividade enzimática que influencia a clearance (Cl), mudanças estas que são mais significativas durante os primeiros anos de vida]. Assim, os recém-nascidos apresentam o trato gastrointestinal é sujeito a modificações fisiológicas e bioquímicas significativas e ao aumento gradual da secreção gástrica ocorre poucas horas depois do nascimento. Pelo contrário, nos prematuros, a secreção gástrica acontece de forma mais lenta do que a normal que atinge concentrações elevadas a partir do quarto dia de vida. Desta forma, fármacos que são parcial ou totalmente inativados por um nível de pH gástrico reduzido, não devem ser administrados oralmente (Zajicek, 2012).

Nas subpopulações mais novas, algumas das condições que condicionam a absorção do fármaco ao nível intestinal são a imaturidade da função biliar, o reduzido efeito de primeira passagem, a imaturidade da mucosa intestinal (conduz a um aumento da permeabilidade), maturação dos mecanismos de transporte, níveis elevados da atividade da E-glucuronidase intestinal e colonização microbiana variável (Bartelink *et al.*, 2006).

A atividade enzimática gastrointestinal tem tendência a ser mais elevada na população adulta do que em recém-nascidos. A subpopulação dos recém-nascidos apresenta reduzidas concentrações de lipase e de ácidos biliares que podem diminuir a absorção de fármacos lipossolúveis. O aumento da biodisponibilidade dos medicamentos pode ser consequência da redução da expressão da glicoproteína P (gp-P) e do citocromo 3A (CYP3A) em recém-nascidos e latentes tal como será focado na secção do metabolismo (Zajicek, 2012).

Na farmacoterapia pediátrica, a maioria dos medicamentos administrados constituem os substratos mais importantes das formas intestinais da CYP3A. Para fármacos administrados

por via oral, a idade de cada criança influencia a absorção intestinal, no entanto, não existem muitos estudos clínicos pediátricos que incluam as alterações que comprometem a absorção de fármacos. Devido ao atraso no esvaziamento gástrico e à diminuição motilidade intestinal, a taxa de absorção da maioria dos fármacos é mais reduzida nos recém-nascidos e latentes. Após a administração oral, o pH gástrico pode aumentar nos recém-nascidos influenciando assim a biodisponibilidade de alguns fármacos. Nos latentes, há uma redução da área superficial intestinal e do fluxo sanguíneo associado à idade na mucosa intestinal. Pode haver uma diminuição ou um aumento da resposta farmacológica durante os processos de crescimento e maturação pediátricos devido a mudanças no desenvolvimento na função e expressão de recetores e de mecanismos de pós-recetor associados à população de uma doença específica ou à ação de um fármaco. Esta variação exige uma série de estudos orientados para a quantificação dos efeitos dessas alterações. Além disso, também se verifica um aumento ou uma diminuição do risco de toxicidade do fármaco devido ao facto do *trade-off* eficácia-toxicidade e da ontogenia farmacocinética e/ou farmacodinâmica poderem variar de indivíduo para indivíduo (Brussee *et al.*, 2016; Kearns *et al.*, 2003).

Tanto nos adultos como nos recém-nascidos, após uma injeção subcutânea ou intramuscular, a absorção depende, em grande parte, da taxa do fluxo sanguíneo do local da administração do fármaco. A diminuição do fluxo sanguíneo nos locais de administração, pode estar relacionada com insuficiência cardíaca, choque circulatório e vasoconstrição (Zajicek, 2012). A administração intramuscular a crianças apresenta desvantagens como o aumento do risco das complicações, a dor associada à injeção e a imprevisibilidade da farmacocinética do fármaco administrado. Por isso é que este tipo de via de administração só deve ser escolhido em casos de emergência (Bartelink *et al.*, 2006).

De forma geral, a população pediátrica não gosta de administrações de fármacos que envolvam a via retal daí que seja necessário cuidados especiais quando são administrados grandes quantidades de soluções retais. A via em questão não é condicionada pela maturação sendo que o pH local é alcalino na maioria das crianças. O efeito de primeira passagem pode influenciar a biodisponibilidade dos fármacos quando administrados por esta via dado que existem diferenças anatómicas no local de ação do fármaco e da drenagem venosa (Bartelink *et al.*, 2006).

Em relação à subpopulação dos prematuros, existe uma grande dificuldade em prever a absorção, devido ao facto de existir uma massa muscular e uma área de perfusão periférica muito reduzidas. Neste contexto, o fármaco pode permanecer no tecido muscular e a sua absorção pode ser mais lenta do que o previsto. Pode ocorrer um aumento, súbito e

imprevisto, da quantidade de fármaco na circulação sanguínea quando há uma melhoria repentina da perfusão que resulta num aumento das concentrações do fármaco administrado, potencialmente tóxicas. No que se refere aos recém-nascidos, a pele constitui uma função barreira semelhante às subpopulações mais velhas. Ainda assim, o rácio entre a área de superfície e o peso corporal difere bastante do dos adultos, que é muito menor. Portanto, tanto os recém-nascidos como os latentes, estão sujeitos a uma exposição tópica de fármaco mais elevada do que as categorias pediátricas mais velhas. Por outro lado, os prematuros apresentam uma correlação inversa entre a permeabilidade da pele e a idade gestacional por isso a administração tópica de fármacos em recém-nascidos e latentes deve ser extremamente cuidadosa (Zajicek, 2012).

Distribuição

Na medida em que a composição corporal vai-se alterando com o desenvolvimento, o volume de distribuição dos fármacos também se modifica. No recém-nascido, a maioria do peso corporal corresponde a água, 70% a 75% e 40% representa a água extracelular. A proporção correspondente à água extracelular representa um parâmetro muito importante na determinação da concentração de fármaco na biofase uma vez que a distribuição da maioria dos fármacos é realizada através do espaço da água extracelular. Isto é muito relevante para os fármacos hidrossolúveis. Os recém-nascidos detêm mais gordura total do que os prematuros (1% e 15% do peso corporal respetivamente). Por esta razão, existe uma menor acumulação de fármacos lipossolúveis em órgãos nas faixas etárias mais novas (prematuros, recém-nascidos e latentes) comparativamente aos adultos (Zajicek, 2012).

A ligação às proteínas plasmáticas condiciona a distribuição do fármaco, salientando-se a albumina como a proteína plasmática com a maior capacidade de ligação a fármacos. O volume de distribuição aumenta com o aumento da fração de fármaco livre. Por outro lado, devido ao aumento da capacidade de ligação e da expressão proteica, também há um aumento da ligação do fármaco às proteínas albumina e D - glicoproteína ácida, à medida que a idade aumenta, com conseqüente diminuição da fração de fármaco livre. Este resultado é clinicamente importante para fármacos com uma ligação às proteínas plasmáticas (PP) superior a 90% (Brussee *et al.*, 2016).

Os recém-nascidos produzem menos albumina que os grupos mais velhos, e por isso a ligação do fármaco às proteínas é, normalmente, reduzida. Este facto verifica-se com

fármacos anestésicos locais. Portanto, inicialmente existe um aumento da concentração plasmática da fração de fármaco livre (Zajicek, 2012).

Ainda que exista uma concentração plasmática total de fármaco reduzida ou normal, a ação da fração de fármaco livre sob o efeito farmacológico pode conduzir a um efeito terapêutico superior ou toxicológico. Existem fármacos que competem com a bilirrubina sérica para se ligarem à albumina. Os fármacos administrados a recém-nascidos com icterícia podem remover a bilirrubina ligada à albumina. Nos recém-nascidos, a elevada permeabilidade da BHE permite a entrada da bilirrubina no cérebro que provoca icterícia. Em contrapartida, a bilirrubina sérica também pode remover o fármaco da albumina quando ocorre um aumento da sua concentração (por incompatibilidade ao nível do grupo sanguíneo ou por causas fisiológicas) que resulta num aumento significativo da fração de fármaco livre. O aumento da fração de fármaco livre pode produzir um efeito terapêutico superior ou toxicológico embora não existam alterações na concentração do fármaco administrado. Este caso também pode ser observado em prematuros quando são administradas sulfonamidas como prevenção contra a sépsis (Zajicek, 2012).

Metabolismo

O fígado do recém-nascido apresenta várias funções desintoxicantes e biossintéticas (incluem a síntese dos fatores de coagulação, o metabolismo aeróbio, a produção e transporte da biliar e a gluconeogénese) fundamentais para a sua adaptação a um ambiente diferente do útero. Durante a infância, tanto o volume relativo como o tamanho do fígado diminuem (Zajicek, 2012).

A clearance hepática depende de fatores como os sistemas de transporte, o fluxo sanguíneo e o metabolismo hepático. O facto de o nascimento provocar alterações significativas ao nível da tensão hepática de oxigénio e da circulação hepática, pode influenciar a função hepática durante o intervalo de tempo imediatamente a seguir ao parto (Bartelink et al., 2006). Para além disso, o metabolismo do fármaco (dependendo das suas propriedades) é ainda afetado pela fração de fármaco não ligada e /ou pelo fluxo sanguíneo hepático, variáveis que vão alterando ao longo das subpopulações pediátricas (Brussee et al., 2016).

Presentemente, a maioria dos fármacos administrados são metabolizados pela superfamília enzimática do citocromo P450 (CYP). A expressão das diferentes isoformas da CYP também dependem da idade de cada indivíduo. Nos recém-nascidos, a metabolização

mediada pelas enzimas CYP e enzimas de conjugação é muito menor do que na população adulta. A atividade enzimática máxima depende do sistema enzimático específico considerado. As famílias das enzimas da CYP (para reações de fase I) e da Nacetiltransferase (NAT), da sulfotransferase, da uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGT) e da glutathiona-S-transferase (para reações de fase II) representam as enzimas mais comuns ao nível do metabolismo. A maturação de cada uma das isoenzimas ocorre a diferentes ritmos durante o primeiro ano de vida. O impacto do metabolismo sob um medicamento relaciona-se com a via enzimática dominante responsável pelo metabolismo do fármaco (Zajicek, 2012).

Na altura do nascimento, a atividade de metabolização enzimática das reações de fase I e fase II pode ser imatura. No entanto, no útero, este padrão pode representar o oposto quando há exposição a fármacos que induzem a atividade enzimática. Cada isoforma destas famílias de enzimas de metabolização apresenta perfis de maturação singulares. O desenvolvimento da atividade de metabolização enzimática sofre um atraso na subpopulação dos prematuros quando comparada com os recém-nascidos (Alcorn e McNamara, 2002; Bartelink *et al.*, 2006).

No início da puberdade a capacidade enzimática na metabolização de fármacos diminui gradualmente devido à ativação da função reprodutora e do aumento dos níveis da hormona de crescimento. Esta diminuição, relativa à metabolização dos fármacos pelas enzimas, continua até ocorrer o desenvolvimento completo da puberdade. Durante este intervalo de tempo, verifica-se uma relação inversa entre os níveis de crescimento e as hormonas sexuais e a atividade de metabolização dos fármacos. As diferenças de género também constituem um fator importante para a disposição dos fármacos, por isso também é um critério a ter em conta, na adolescência, em termos farmacocinéticos. Assim como as diferenças de género, os impactos de um crescimento rápido, a variabilidade das alterações no desenvolvimento e a maturação sexual também devem ser parâmetros farmacocinéticos a ter em consideração (Seyberth e Kauffman, 2011).

Quando são administrados fármacos em recém-nascidos, sobretudo em situações de longos períodos de administração, o processo de maturação deve ser tido em consideração. Por outro lado, também deve haver um cuidado especial com recém-nascidos cujas mães receberam fármacos que podem induzir uma maturação enzimática hepática fetal precoce, como é o exemplo do fenobarbital. Neste sentido, e ao contrário do que era expectável, a sua capacidade em metabolizar alguns fármacos pode aumentar com conseqüente diminuição do efeito terapêutico, bem como, da concentração plasmática quando é administrada a dose comum aos recém-nascidos. Durante o período dos 12 aos 36 meses de idade, a taxa

metabólica da maioria dos fármacos acaba por ser superior à da população adulta sendo necessário um aumento da dose por quilograma (Zajicek, 2012).

Excreção

Grande parte dos fármacos é excretado a nível renal. Por isso o estado de desenvolvimento do sistema renal é determinante da exposição do fármaco nas várias subpopulações pediátricas. Durante a organogénese fetal, nomeadamente desde a nona semana até à trigésima quarta semana de gestação, inicia-se o processo de maturação da função renal, com consequentes alterações pós-natais ao nível do fluxo sanguíneo intra-renal e renal, e termina ao fim dos primeiros anos de vida. Nos recém-nascidos mais novos, a TFG corresponde aos valores 2-4ml/min/1.73m² contrariamente aos valores nos prematuros, aproximadamente 0,6-0,8mL/min/1.73m². Nas primeiras duas semanas de vida do prematuro, a taxa de filtração glomerular (TFG) atinge o valor de 20mL/min/1.73m² embora alcance o valor de 70mL/min/1.73m² nos recém-nascidos mais velhos. Nos prematuros, a nefrogénese contínua produz uma reduzida função renal. Por outro lado, nas primeiras semanas, o aumento da TFG deve-se a um aumento do fluxo sanguíneo a nível renal. As outras condições que podem condicionar a TFG incluem a concentração das proteínas plasmáticas, a área superficial da membrana glomerular, a resistência arteriolar e o sistema renina angiotensina. Depois dos dois primeiros anos de vida, a capacidade de filtração glomerular entre as crianças e os adultos torna-se semelhante quando é expressa por mL/min/1.73m². Na altura do nascimento, a secreção tubular é reduzida assim como difere entre os prematuros e os recém-nascidos devido à limitação da sua função. A maturação desta função dura aproximadamente 1 ano. A imaturidade tubular possibilita que a excreção de sódio possa ser inversa entre os prematuros e as semanas de gestação. Apesar do desenvolvimento e maturação da reabsorção renal tubular ser um processo contínuo e gradual, neste caso a fase de maturação mais relevante acontece por volta dos 3 anos de idade (Bartelink *et al.*, 2006).

Face ao exposto, durante o primeiro mês de vida, tanto a secreção ativa tubular como a filtração glomerular são mínimas embora ocorra um desenvolvimento rápido dos mesmos nos meses seguintes. A taxa de filtração glomerular (TFG) é mais reduzida nos recém-nascidos do que na restante população pediátrica e atinge valores ainda mais baixo em prematuros de apenas 34 ou menos semanas de gestação. Por isso, a eliminação dos fármacos que dependem da função renal é mais lenta nas primeiras semanas de vida. Nos primeiros anos de vida, a

capacidade excretora ao nível renal é mais elevada quando o peso corporal uniformiza, requerendo, por isso, doses de fármacos eliminados ao nível renal mais elevadas. Comparando com a população adulta, verifica-se um aumento da CI renal mais rápida e um $t_{1/2}$ mais curto em fármacos excretados a nível renal, provavelmente porque, antes da puberdade, tanto a TFG como a expressão e a função do transportador gp-P são cerca duas vezes mais elevados relativamente aos valores da população adulta (Zajicek, 2012).

Em relação à eliminação a nível renal, a maturação sexual não compromete a atividade normal da absorção tubular e da filtração glomerular. Por outro lado, a secreção tubular diminui durante esta fase até atingir os níveis característicos da população adulta (Seyberth e Kauffman, 2011).

Desta forma, as doses pediátricas não podem ser exclusivamente extrapoladas de doses de adultos. No entanto, devem ser consideradas as alterações ao nível do desenvolvimento na determinação do regime posológico a instituir às crianças, particularmente quando os fármacos são maioritariamente eliminados a nível renal. Pelo contrário, durante as primeiras semanas e meses de um latente doente, a função renal pode não melhorar o que pode dificultar bastante o ajustamento adequado da dose pediátrica. Perante esta situação, o ajuste de dose deve ser realizado a partir das concentrações plasmáticas do fármaco determinadas em intervalos terapêuticos. É fundamental, apesar dos recém-nascidos serem igualmente importantes, reconhecer que os latentes podem apresentar um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) do fármaco mais reduzidos do que as subpopulações pediátricas mais velhas, devido ao metabolismo e à eliminação a nível renal elevados. Assim, para um ajuste adequado da dose terapêutica, é relevante uma melhor compreensão da especificidade dos transportadores de fármacos envolvidos na CI dos mesmos (Zajicek, 2012).

1.4. Doentes pediátricos em estado crítico

As crianças em estado crítico constituem uma população em condições de risco de vida relacionadas com alterações fisiopatológicas e múltiplas disfunções de órgãos no organismo que tanto interferem com parâmetros farmacocinéticos como com farmacodinâmicos (Himebauch, Kilbaugh e Zuppa, 2016; Thakkar *et al.*, 2017). As alterações fisiológicas ao nível da CI renal e da água corporal ao influenciarem parâmetros como o $t_{1/2}$ e o Vd. Da mesma forma, a eliminação do fármaco também pode ser condicionada pela disfunção renal e hepática (Thakkar *et al.*, 2017). Por isso, a probabilidade dos parâmetros farmacocinéticos alterarem durante o decorrer da patologia é elevada. No entanto, para determinar a eficácia dos fármacos administrados, particularmente os antibióticos, também é fundamental uma avaliação de parâmetros farmacodinâmicos (Giachetto *et al.*, 2011).

Por norma, a administração de fármacos por via intravenosa constitui a opção mais viável neste tipo de população devido a potenciais modificações ao nível da biodisponibilidade das vias oral, subcutânea ou intramuscular. Para a determinação da dose inicial a ser administrada, devem ser considerados parâmetros que incluem alterações no Vd, interações medicamentosas e monitorização adequada. Habitualmente, para impedir uma acumulação de fármaco devido à diminuição da CI hepática, deve existir uma redução da dose para atingir um efeito semelhante ao efeito expectável em crianças não doentes (Boucher, Wood e Swanson, 2006).

O desequilíbrio entre o local de administração e as propriedades físicas farmacológicas (característico das crianças gravemente doentes) resulta em parâmetros clinicamente relevantes ao nível da absorção dos fármacos administrados nesta população. Este desequilíbrio combinado com alterações ao nível dos outros processos farmacocinéticos pode produzir concentrações inferiores à expectável no local de ação do fármaco. O facto de se introduzir o fármaco diretamente na circulação sanguínea garante uma biodisponibilidade de 100% e uma eliminação de absorção pela membrana sem efeito de primeira passagem pelo fígado, torna a administração intravenosa a opção mais viável nesta população. Deste modo, é necessário considerar modificações (atrofia intestinal, irregularidades ao nível da perfusão e incompatibilidades físicas) que possam condicionar a absorção do fármaco quando é exigido uma via diferente da intravenosa. O metabolismo hepático é condicionado pela atividade enzimática, pela ligação proteica ou pelo fluxo hemato-encefálico e qualquer alteração num

destes processos pode resultar numa variabilidade dos efeitos ao nível do metabolismo hepático. Independentemente da via de administração utilizada, a eliminação renal representa via de eliminação principal para a maioria dos fármacos utilizados. As crianças que apresentam uma disfunção renal também apresentam uma diminuição da CI renal para fármacos extensivamente eliminados por via renal e podem acumular metabolitos produzidos por estes fármacos (Boucher, Wood e Swanson, 2006).

Quando a população vulnerável em questão tem um comprometimento da função dos órgãos, o risco de interação fármaco-fármaco aumenta com a administração concomitante de medicamentos. A eficácia e a segurança do fármaco também podem estar comprometidas devido à gravidade da doença, daí que seja necessário desenvolver estudos para uma melhor compreensão sobre os resultados clínicos e farmacodinâmicos e ainda sobre os efeitos da doença grave. O facto de as alterações ao nível da PK/PD poderem potenciar níveis tóxicos ou subterapêuticos dos fármacos administrados em crianças gravemente doentes, torna-se mais uma razão para a importância do desenvolvimento de ensaios clínicos para uma seleção racional da dose nesta população (Thakkar *et al.*, 2017).

Para além da disfunção ou falência de órgãos, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos administrados também podem ser condicionadas por interações fármaco-fármaco, por intervenções terapêuticas (como a Oxigenação por Membrana Extracorpórea – ECMO – e a Terapia de Substituição Renal Contínua – CRRT) ou por uma inflamação sistémica. Tanto a CRRT como a ECMO, constituem procedimentos de apoio extracorpóreo utilizados na pediatria. Embora exista semelhança nos princípios básicos destes procedimentos, a farmacocinética da ECMO difere da CRRT devido à utilização de hipo ou normoterapia em oposição à captura circulatória hipotérmica profunda, utilização de diversas formas complementares de apoio extracorpóreo (ultrafiltração modificada, por exemplo), duração de tratamento precoce, variabilidade de efeitos sob a função e a perfusão de órgãos, componentes distintos do circuito e utilização de taxas de fluxo diversos. A ECMO é utilizada para diversas condições relacionadas com a insuficiência cardiopulmonar e, funcionalmente, desempenha o papel de um bypass cardiopulmonar prolongado (Himebauch, Kilbaugh e Zuppa, 2016). Este tipo de procedimento também assegura a sua intervenção como apoio adicional a 36rgãos que incluem outras intervenções como o CRRT, por exemplo. Na ausência de estudos comparativos, a sua utilização baseia-se apenas na experiência clínica (Askenazi *et al.*, 2012). O CRRT pode atuar através de três métodos distintos, nomeadamente, hemodiálise, hemodiafiltração e hemofiltração venovenosa contínua (Jamal *et al.*, 2012). De momento, não

há aprovação para a utilização de qualquer aparelho de CRRT associado à ECMO, de modo que a sua utilização é *off label* (Askenazi et al., 2012).

Para determinar a dose ótima dos fármacos administrados em crianças gravemente doentes, é importante que exista uma melhor compreensão relativamente aos fatores referidos anteriormente em conjunto com as alterações farmacocinéticas, as relações exposição-resposta e as alterações consequentes da doença. A utilização de biomarcadores de maneira a orientar a farmacoterapia nesta população vulnerável é bastante promissora. No entanto, para identificar os biomarcadores clinicamente relevantes na orientação de uma farmacoterapia e tratamentos apropriados são necessários estudos PK/PD e uma validação populacional específica (Thakkar et al., 2017).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo principal desta dissertação consistiu em analisar as características metodológicas aplicadas em ensaios clínicos pediátricos realizados para avaliar a farmacocinética e biodisponibilidade de novos fármacos. Pretendeu-se também compreender a influencia das características das várias subpopulações pediátricas (prematuros, recém-nascidos, latentes, crianças e adolescentes) sobre a metodologia implementada na prática e o impacto na farmacocinética dos fármacos. Para tal analisaram-se diversos ensaios clínicos farmacocinéticos pediátricos identificados em plataformas de registo e de base de dados de ensaios clínicos e publicados entre 1 de abril de 2009 e 1 de abril de 2019.

2.2. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos incluem:

- Pesquisa, através de plataformas de registo e de base de dados internacionais de ensaios clínicos, dos ensaios clínicos pediátricos que contemplam a análise farmacocinética;
- Seleção dos ensaios clínicos que obedecem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos e análise dos respetivos protocolos instituídos;
- Caracterização dos ensaios clínicos de acordo com os fármacos testados e respetiva comparação das metodologias aplicadas;
- Comparação das metodologias aplicadas nas diferenças subpopulações;
- Análise detalhada dos protocolos dos ensaios clínicos com a população pediátrica oncológica como amostra do estudo.

3. MÉTODOS E METODOLOGIAS

3.1. Bases de dados

Os ensaios clínicos foram pesquisados em três plataformas de registo e base de dados de ensaios clínicos distintas: *European Union Clinical Trials Registry (EUCTR)*, *clinicaltrials.gov* e *Australian New Zeland Clinical Trials Registry (ANZCTR)*, as quais são reconhecidas pela *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)* como as principais plataformas de registo de ensaios clínicos, entre outras. A plataforma EUCTR contém informação sobre ensaios clínicos de medicamentos conduzidos na União Europeia (UE) e no Espaço Económico Europeu (EEE). A informação é registada e atualizada pelos promotores dos ensaios clínicos. Permite a procura de informação na base de dados *European Clinical Trials Database (EUdraCT)* que é utilizada pelas entidades reguladoras de medicamentos nacionais para dados relacionados com os protocolos dos ensaios clínicos. Para além disso, também permite a visualização da descrição de ensaios clínicos conduzidos em centros de investigação da UE ou do EEE, assim como os ensaios clínicos patrocinados por um titular de autorização de introdução no mercado da UE ou EEE e os que estão incluídos no Plano de Investigação Pediátrica (PIP) integrando aqueles que também são conduzidos em centros de investigação fora da UE ou do EEE.

A plataforma *Clinicaltrials.gov* contém informação sobre estudos clínicos com voluntários humanos, estudos observacionais e programas que permitem o acesso a fármacos em investigação (externos a ensaios clínicos). A informação é registada e atualizada pelos promotores ou investigadores principais dos estudos clínicos. A maioria dos estudos registados são ensaios clínicos conduzidos nos 50 estados dos Estados Unidos da América (EUA) e no resto do mundo, cerca de 210 países.

A plataforma ANZCTR contém informação sobre ensaios clínicos conduzidos na Austrália, Nova Zelândia ou em qualquer outra parte do mundo. As informações são registadas e atualizadas pelos promotores dos ensaios clínicos. Os registos incluem ensaios que integram um espectro largo de áreas terapêuticas e de fármacos, procedimentos cirúrgicos, medidas de prevenção, estratégias de tratamento e de reabilitação e terapias complementares.

3.2. Seleção dos ensaios clínicos

A pesquisa dos ensaios clínicos pediátricos foi realizada nas plataformas mencionadas na secção anterior aplicando o filtro *Advanced Search* e os critérios *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Os termos de investigação foram “pediatrics” e “*pharmacokinetics*”. Como critérios de exclusão definiram-se: ensaios sem população pediátrica e/ou sem informação de concentrações plasmáticas ou farmacocinética do fármaco. Como critérios de inclusão foram considerados: faixa etária entre os 0 e os 17 anos, estado de recrutamento completo, fase I, administração oral e/ou intravenosa, intervalo de datas de registo dos ensaios entre 1 de abril de 2009 e 1 de abril de 2019 e “*pharmacokinetics*” como termo de pesquisa. Os ensaios cuja amostra em estudo integravam as populações adulta e idosa foram considerados quando os resultados terapêuticos estavam definidos também para a pediatria. Foram selecionados 367 ensaios clínicos para análise de elegibilidade (106 da plataforma EUCTR, 259 da plataforma Clinicaltrials.gov e 2 da plataforma ANZCTR, tendo sido eliminados 43 ensaios clínicos por duplicação, 29 por não contemplarem a população pediátrica, 8 por não contemplar estudos farmacocinéticos e 79 por não contemplarem a administração do fármaco por vial oral e/ou intravenosa (**Figura 1**). Foram, assim, selecionados 205 ensaios clínicos para posterior análise e recolha de dados.

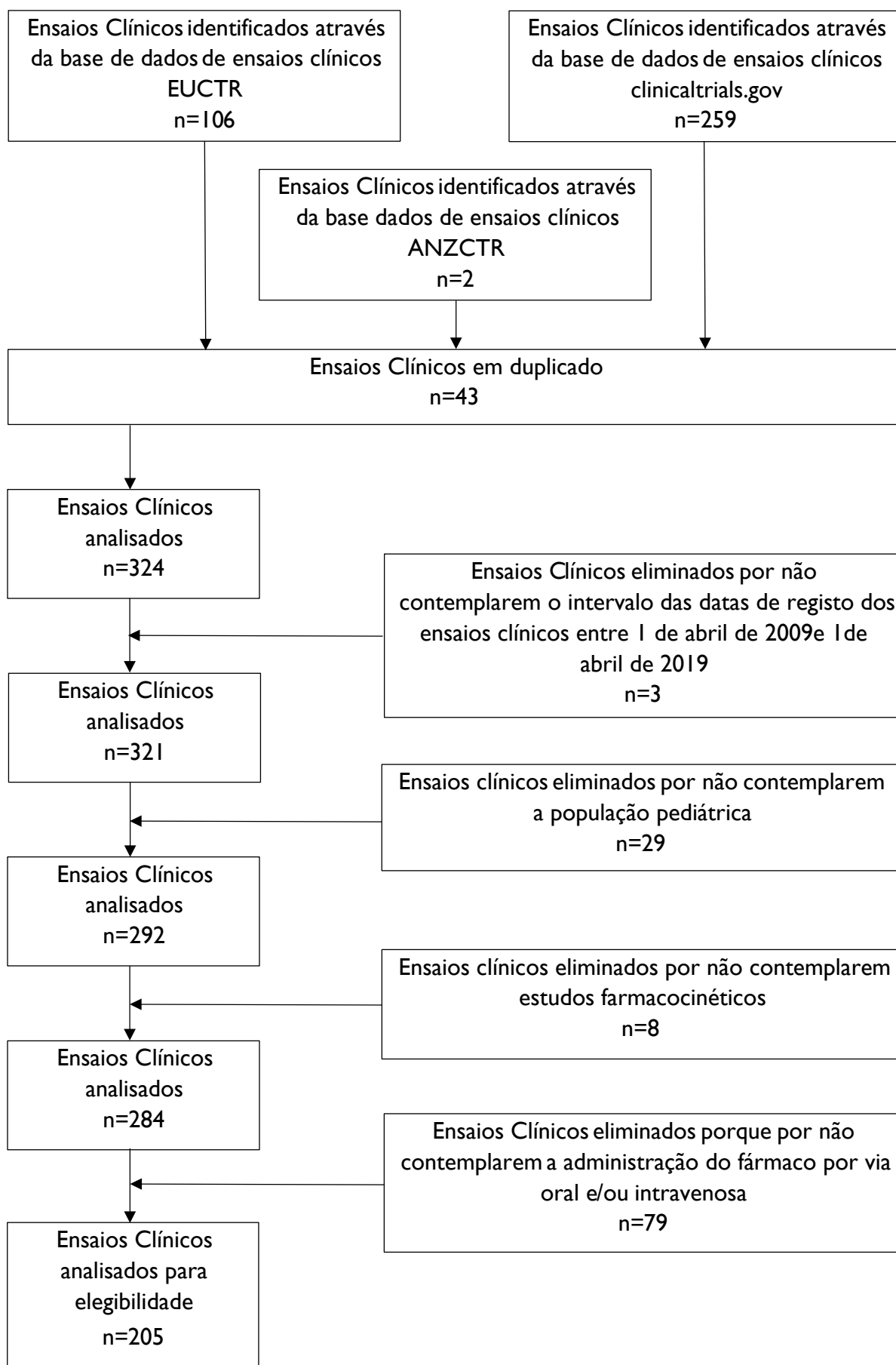


Figura I – Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos de acordo com os critérios *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA)*.

3.3.Recolha de dados

Cada ensaio foi individualmente analisado, tendo sido recolhida a seguinte informação: fármaco estudado, via de administração do fármaco utilizada patologia subjacente, subpopulações pediátricas incluídas características metodológicas aplicadas (número de colheitas de amostra por doente, volume de sangue recolhido, tempos de amostragem, parâmetros farmacocinéticos estimados). As subpopulações foram posteriormente categorizadas de acordo com a classificação etária pediátrica proposta na *International Conference on Harmonisation topic E11* e os fármacos foram classificados de acordo com a classe farmacoterapêutica. O tipo de informação presente no protocolo relativo à análise farmacocinética permitiu categorizar os ensaios em: ensaios com informação completa (tempos de amostragem, número de amostras recolhidas e respetivo volume; ensaios com tempos de amostragem e número de amostras recolhidas; ensaios apenas com os tempos de amostragem ou número de amostras recolhidas; ensaios sem qualquer informação.

3.4. Análise estatística

A análise estatística realizou-se a partir da recolha de informação disponibilizada pelos protocolos dos ensaios clínicos farmacocinéticos selecionados e encontra-se exemplificada através de cinco gráficos que ilustram as frequências absolutas dos ensaios clínicos de acordo com as subpopulações pediátricas, com a classificação terapêutica, categorias das patologias subjacentes (**Figuras 2, 3 e 4**) e a frequência relativa de acordo com a(s) via(s) de administração do(s) fármaco(s) utilizadas e com a caracterização dos ensaios clínicos tendo em conta a informação disponível sobre a metodologia implementada para a avaliação farmacocinética do fármaco (**Figuras 5 e 6**), bem como através de valores numéricos e percentuais. Relativamente população oncológica pediátrica são descritos valores numéricos e percentuais relacionados com a informação anteriormente referida de modo a estabelecer uma comparação entre esta população e a restante população pediátrica. A análise estatística foi feita utilizando a ferramenta Excel®.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plataformas de registo e de base de dados de ensaios clínicos utilizados neste estudo, com o auxílio do filtro *Advanced Search*, permitiram a identificação de 367 ensaios clínicos pediátricos. Da identificação destes ensaios clínicos, verificou-se que 43 (11,72%) eram duplicados, 3 (0,81%) não integravam o intervalo de datas de registo estabelecido, 29 (7,90%) não contemplavam a população pediátrica, 8 (2,18%) não contemplavam estudos farmacocinéticos e 79 (21,52%) não contemplavam a administração do fármaco pelas vias oral e/ou intravenosa. Esta análise assegurou a seleção dos 205 ensaios clínicos farmacocinéticos pediátricos analisados neste estudo. Pelo contrário, quando foram utilizados os mesmos critérios para identificar ensaios farmacocinéticos na população adulta, foram identificados 7930 ensaios clínicos. Desta maneira, conclui-se que, efetivamente, existe um número de ensaios clínicos pediátricos muito menor do que os que são realizados em adultos e idosos.

Os ensaios clínicos de fase I têm como principal objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade do novo fármaco, assim como, caracterizar o perfil farmacocinético em indivíduos saudáveis. Por isso, o estudo farmacocinético pode corresponder a um dos resultados (*endpoints*) que se pretendem quantificar nesta fase da investigação clínica. Observou-se que 143 (69,76%) dos ensaios clínicos selecionados apresentavam o estudo farmacocinético como *endpoint* primário e 62 (30,24%) como *endpoint* secundário.

No caso dos participantes incluídos nos ensaios clínicos em estudo e de acordo com as subpopulações pediátricas analisadas (**Figura 2**), notou-se que 41 (20,00%) dos ensaios clínicos em estudo incluíam apenas a adolescentes, 18 (8,78%) apenas a crianças, 10 (4,88%) apenas a latentes, 4 (1,95%) apenas a recém-nascidos e 5 (2,44%) apenas a prematuros. No entanto, a outra grande maioria dos ensaios incluiu crianças e adolescentes (43,41%), demonstrando que os adolescentes são a subpopulação pediátrica mais utilizada na análise farmacocinética de fármacos, provavelmente por as limitações éticas e práticas não serem tão significativas comparativamente com as restantes subpopulações. Pelo contrário, apenas uma minoria dos ensaios farmacocinéticos pediátricos integrava prematuros e/ou recém-nascidos devido ao elevado grau de vulnerabilidade dos mesmos. No entanto, estes valores também sustentam que existe efetivamente uma grande falta de conhecimento ao nível da ontogenia na ação e na disposição dos fármacos nestas duas subpopulações.



Figura 2 – Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com as subpopulações pediátricas dos ensaios clínicos analisados neste estudo.

Dos estudos aqui incluídos para análise, 23 (11,21%) contemplavam 2 ou mais fármacos sob investigação clínica. No que diz respeito à classificação terapêutica dos fármacos sob investigação (**Figura 3**), destacam-se os realizados com fármacos citotóxicos (aproximadamente 21%) seguidos dos antibacterianos (9,27%) e imunomoduladores (7,32%) e, conseqüentemente, as áreas terapêuticas mais relevantes para a investigação clínica ao nível da pediatria e mais frequentemente observadas foram as neoplasias, as doenças infetocontagiosas e as doenças do sistema circulatório (**Figura 4**).

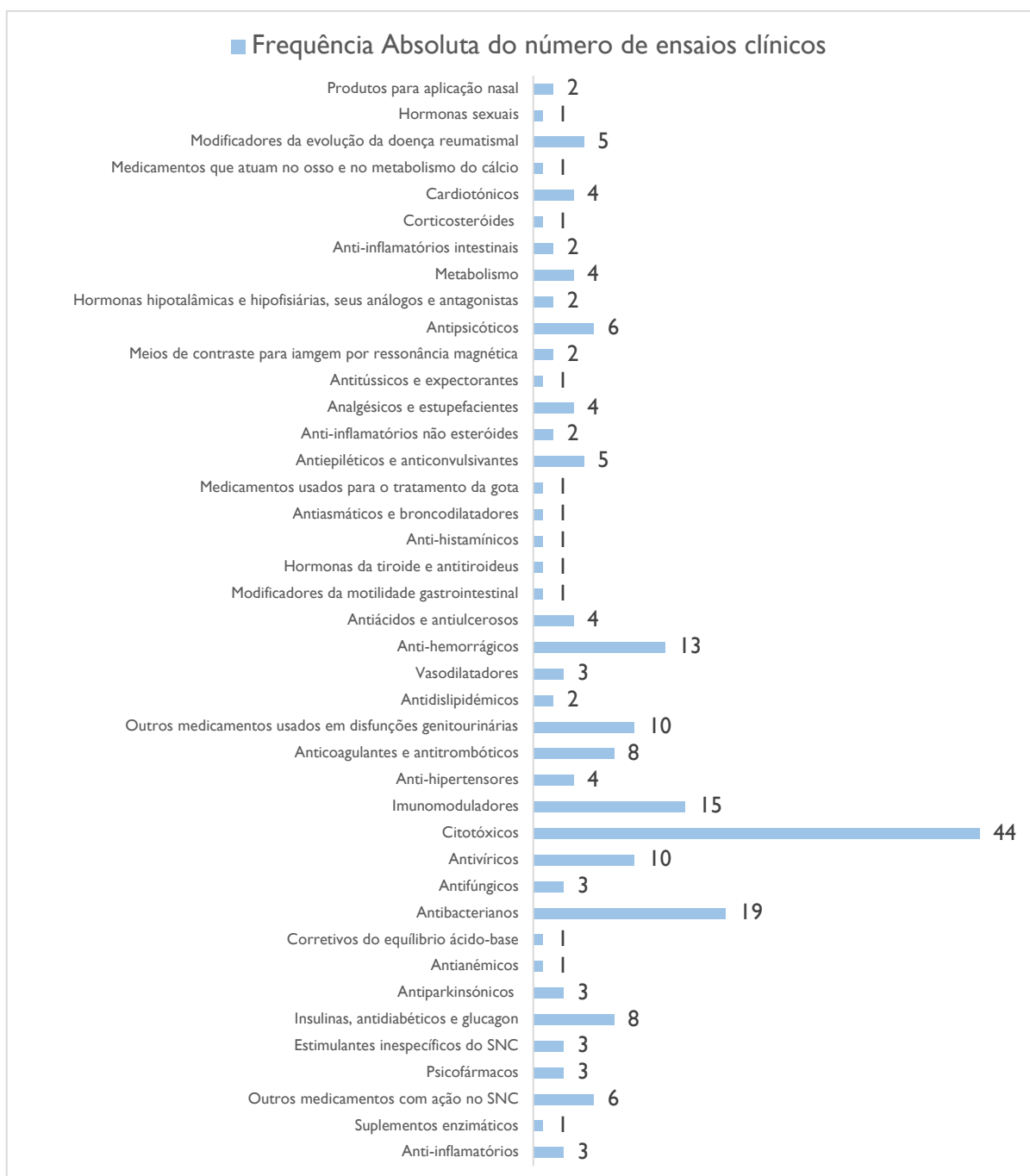


Figura 3 – Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com a classificação terapêutica em ensaios clínicos analisados neste estudo.

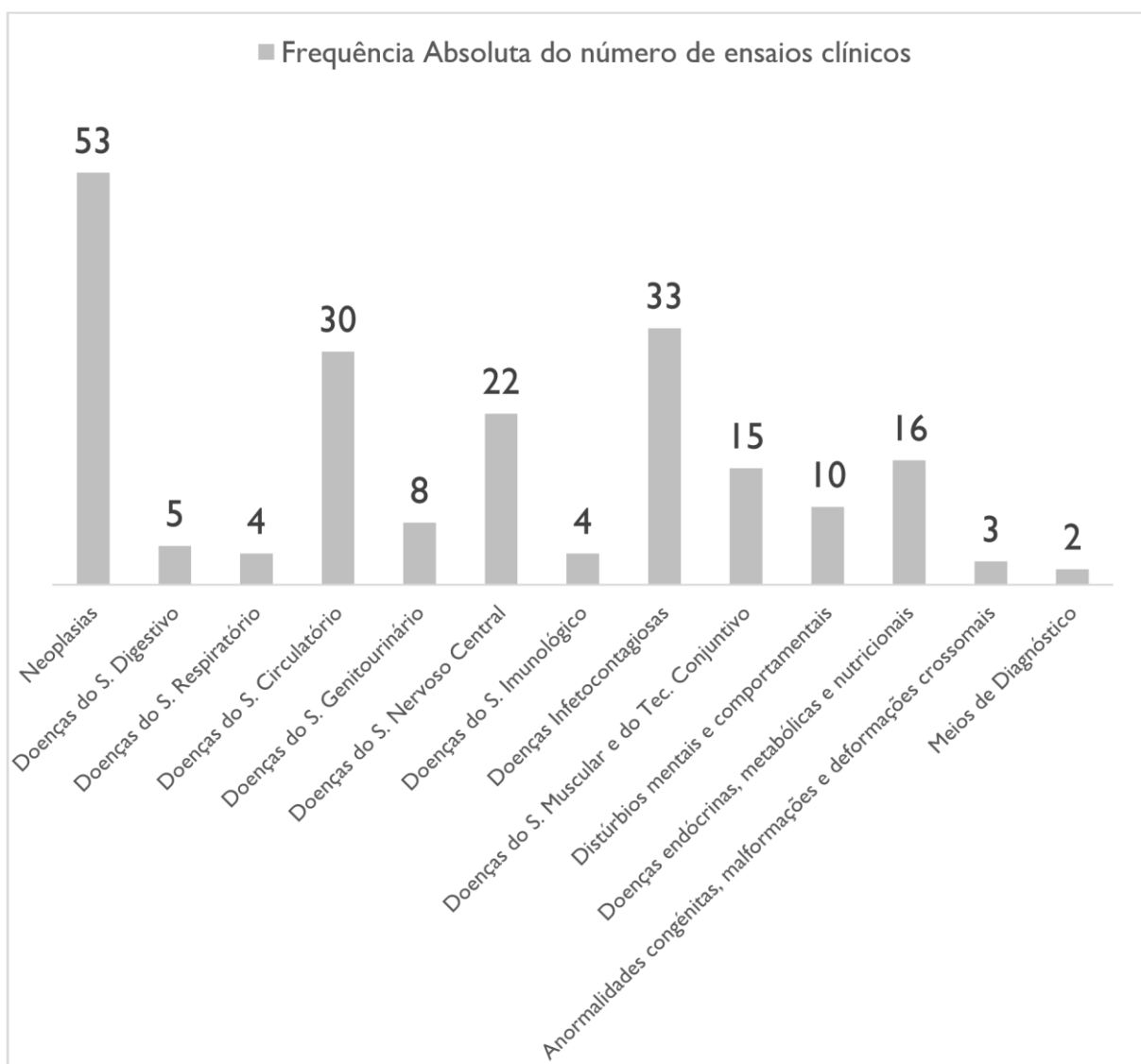


Figura 4 – Frequência absoluta dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com as categorias das patologias subjacentes dos ensaios clínicos analisados neste estudo.

Quanto às vias de administração dos fármacos sob investigação nos ensaios clínicos em estudo utilizadas, 114 (55,61%) dos ensaios clínicos apresentavam a oral, 81 (39,51%) a intravenosa e 10 (4,88%) ambas as vias (**Figura 5**). Os números referidos também sugerem que a via oral constitui a via de administração de fármaco preferida ao nível da população pediátrica uma vez que representa a via mais conveniente e a mais comum e que constitui o método que causa menos desconforto na criança aquando da administração do fármaco.

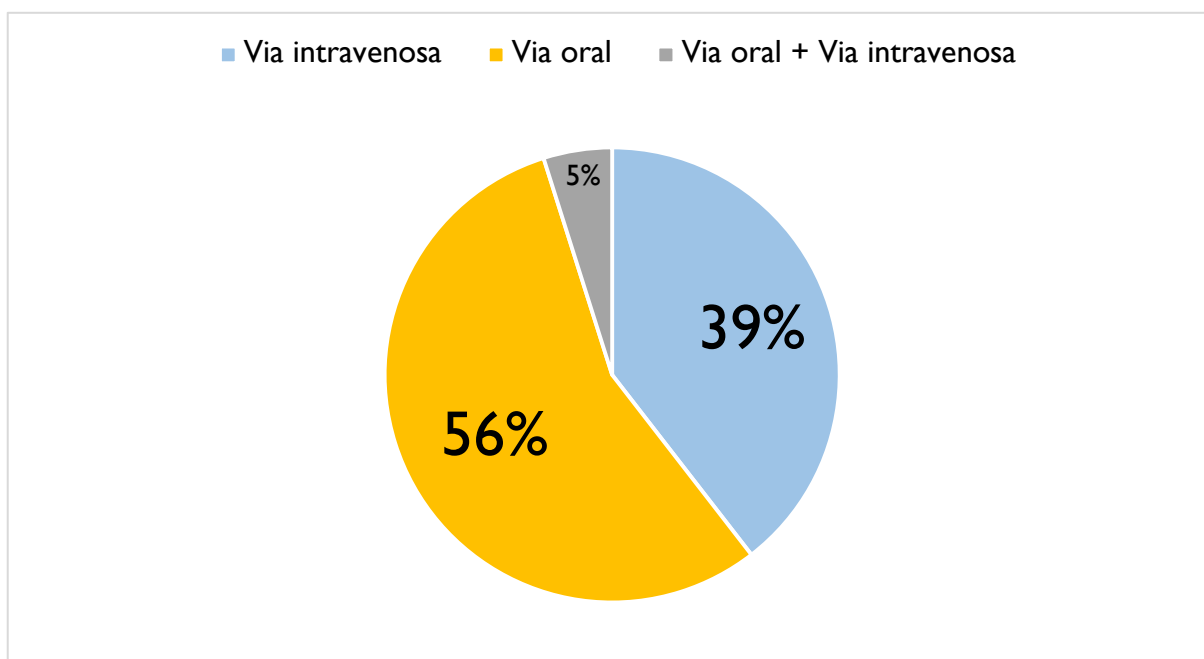


Figura 5 – Frequência relativa dos ensaios clínicos farmacocinéticos de acordo com a vias de administração do(s) fármaco(s) utilizadas nos ensaios clínicos analisados neste estudo.

No que diz respeito à informação disponibilizada na metodologia do ensaio clínico para avaliar a farmacocinética do fármaco (**Figura 6**), constatou-se que apenas 4 (1,95%) dos ensaios clínicos em estudo apresentavam a informação completa (tempos de amostragem, número e volume de amostras), 70 (34,15%) não apresentavam qualquer informação, 90 (43,90%) apresentavam informação sobre tempos de amostragem e número de amostras, 1 (0,49%) incluía apenas o número e volume de amostra, 36 (17,56%) apresentavam informação sobre tempos de amostragem e 4 (1,95%) apresentavam informação sobre o número de amostras. Desta análise, salienta-se a falta de informação metodológica para implementar este tipo de estudos.

Assim, e focando cada um dos subgrupos mencionados no parágrafo anterior, os ensaios clínicos farmacocinéticos que apresentavam informação sobre os tempos de amostragem, número e volume de amostras, observou-se uma diferença notável relativamente ao volume de amostra recolhido por participante, o qual dependia da subpopulação em análise: 0,2 mL de sangue em prematuros, comparativamente com os volumes de 0,5 mL e 1 mL para as restantes subpopulações pediátricas. Da mesma forma, verificou-se uma distinção ao nível do número de amostras recolhidas por participante, já que são recolhidas no máximo 4 amostras em prematuros relativamente às 6 ou mais amostras recolhidas nas restantes subpopulações (**Tabela 6**). Em particular, nos adolescentes, o número de amostras recolhidas variou entre 5 e 18 enquanto nas crianças variou entre 5 e 9. A diferença entre as subpopulações referidas em relação ao número e ao volume de amostras recolhidas por cada

indivíduo, está relacionado com o reduzido volume total de sangue observado nos prematuros e nos recém-nascidos quando comparados com as restantes subpopulações pediátricas (Laughon *et al.*, 2011). Para além disso, uma perda aguda de volume sanguíneo pode comprometer o normal funcionamento da circulação sanguínea de cada criança daí que o volume e o número de amostras sanguíneas sejam limitados. A recolha de amostras sanguíneas tanto para os cuidados clínicos como para a investigação clínica deve ser realizada no mesmo momento de forma a minimizar o desconforto na criança (Howie, 2011).

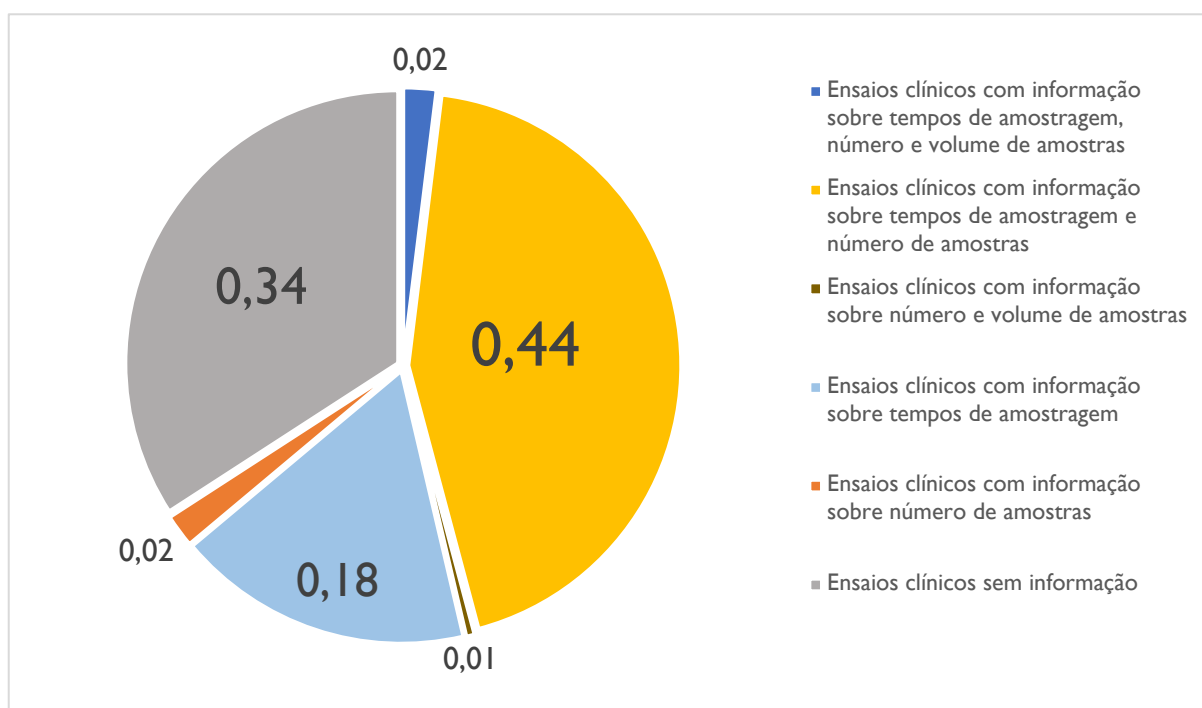


Figura 6 – Caracterização dos ensaios clínicos considerando a informação disponível sobre a metodologia implementada para avaliação da farmacocinética do fármaco e respetiva frequência relativa.

Face às diferenças clínicas observadas nos doentes oncológicos e dada a sua elevada prevalência nos estudos analisados, verificou-se que dos 53 ensaios clínicos feitos em pediatria oncológica, 37,74% apresentaram o estudo farmacocinético como *endpoint* primário e 62,26% como *endpoint* secundário. A grande maioria (56,60%) integravam crianças e adolescentes, 15,09% apenas adolescentes, 15,09% incluía latentes, crianças e adolescentes, 9,43% recém-nascidos, latentes, crianças e adolescentes, e 1,87% incluíam apenas crianças, e 1,87% latentes. Não se observou qualquer estudo que incluísse prematuros nestes ensaios clínicos oncológicos, provavelmente pela baixa incidência desta patologia nesta fase etária e pelas questões éticas que se levantam. O tratamento oncológico constitui um dos desafios clínicos mais relevantes nas subpopulações pediátricas mais novas. A seleção do regime posológico é

extremamente difícil uma vez que as diferenças ao nível do desenvolvimento fisiológico nas primeiras semanas após o nascimento, influenciam significativamente a biodisposição do fármaco. Nas primeiras semanas de vida, tanto em prematuros como em recém-nascidos, o tratamento deve ser abordado unicamente com o objetivo de atingir os níveis farmacológicos relevantes para se observar eficácia anti-tumoral sem comprometer o desenvolvimento infantil (Veal *et al.*, 2015). Ainda em relação ao número e ao volume de amostras recolhidas para a avaliação farmacocinética, no caso dos doentes pediátricos oncológicos também é aconselhável um limite mais reduzido, cerca de 3,80% do volume total de sangue. A quimioterapia constitui um dos tratamentos que podem reduzir a capacidade de renovação de sangue anteriormente recolhido resultado da possível inibição do processo da eritropoiese e da redução do tempo de sobrevivência dos glóbulos vermelhos (Howie, 2011).

Relativamente à informação disponibilizada sobre a metodologia implementada para a avaliação da farmacocinética do fármaco, 39,62% dos ensaios clínicos não apresentou qualquer informação, 35,85% apresentaram informação sobre tempos de amostragem e número de amostras, 20,75% sobre tempos de amostragem e 5,66% apenas sobre o número de amostras recolhidas. Verificou-se que o número máximo de amostras recolhido diminuiu relativamente aos ensaios farmacocinéticos pediátricos nas populações não oncológicas, por exemplo nos adolescentes diminuiu de 18 para 11. Da mesma forma, apesar de não existir informação sobre os volumes de amostra recolhidos por participante nos ensaios clínicos analisados, previu-se que fossem ainda mais reduzidos relativamente àquele que é recolhido em participantes da população pediátrica não oncológica, minimizando os riscos e maximizando o benefício na participação do ensaio clínico.

No caso das neoplasias, os estudos farmacocinéticos que existem são muito limitados devido, em grande parte, a desafios associados com a diminuição das taxas de consentimento na participação nestes estudos, com o volume de recolha de amostras limitado e com o reduzido número de amostra de população em estudo com a patologia específica. O facto deste tipo de população estar frequentemente sujeito a uma medicação concomitante, possibilita elevadas alterações ao nível da farmacocinético dos fármacos em estudo e também pode comprometer os resultados dos estudos em questão.

Tabela_ Caracterização dos ensaios clínicos farmacocinéticos com informação sobre os tempos de amostragem, número e volume de amostras disponível nas plataformas de registo e de bases de dados de ensaios clínicos

ID Ensaio Clínico	Via de Administração	Classe Terapêutica	Doença	Subpopulação	Estudo Farmacocinético				Observações
					Número de amostras	Volume de amostra	Tempos de amostragem	Parâmetros avaliados	
ACTRN12616000219482	Intravenosa	Vasodilatadores	Doenças do S. Circulatório	Prematuros (n=23)	4	0,2 mL	Pré-dose inicial; 6-12h; 12h-24h; >24h após dose inicial		Foram utilizadas amostras de sangue recolhidas em exame de rotina que normalmente seriam descartadas
NCT02186652	Oral	Antiácidos e antiulcerosos	Doenças do S. Digestivo	Crianças e adolescentes (n=4)	10	1 mL	Pré-dose inicial; 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6 e 8h após dose inicial	C _{max} , T _{max} , AUC, V _{d,ss} /F, Cl/F	Para os participantes que possuem o genótipo de metabolizador lento da CYP2C19 foi recolhida uma amostra adicional 12 h após dose inicial
NCT01499875	Oral	Antibacterianos	Doenças Infecções	Recém-nascidos e latentes (n=80)	6	1 mL	0, 15, 30, 60, 90 e 120 min após dose inicial		Foram excluídas crianças alérgicas à penicilina ou com uma diminuição significativa da TFG
NCT02631174	Intravenosa	Anticoagulantes e antitrombóticos	Doenças do S. Circulatório	Recém-nascidos e latentes (n=27)	3	0,5 mL	Imediatamente após a dose inicial; 12 e 24h após dose inicial		

Face ao exposto, verifica-se a que os resultados de estudos pediátricos são insuficientes para definir o regime posológico mais adequado nas subpopulações da pediatria face às várias limitações práticas e éticas impostas. Assim, uma estratégia para ultrapassar esta limitação consiste em usar modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos adultos para a determinação da dose pediátrica mais adequada, extrapolando os resultados através de uma abordagem empírica ou de uma abordagem mecanística onde são utilizados modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK). Os métodos de escala mecanísticos apresentam diversas vantagens sobre os métodos empíricos apesar de, presentemente, nenhum dos métodos mecanísticos ser adequado para todas as categorias da população pediátrica. Normalmente, são os métodos empíricos que permitem a determinação das doses (expressas em mg/kg) ajustadas a partir de dados e da experiência clínica de forma a serem sintetizadas em formulações (Brussee *et al.*, 2016).

Uma vez que as doses pediátricas são extrapoladas a partir de dados clínicos de adultos, a eficácia e a segurança não podem ser garantidas face às alterações subjacentes aos processos de ontogenia específicos de cada órgão e da variabilidade associada às idades. A definição da concentração e da dose necessária, tanto para obter o efeito farmacodinâmico desejado como para confirmar as estimativas, é possível a partir do momento em que o decurso da doença ou do efeito terapêutico na pediatria seja semelhante, de forma expectável, nos adultos apesar dos níveis sanguíneos adequados não serem perceptíveis. Desta forma, pode ser estabelecido um aumento da confiança de que o alcance de uma determinada exposição ao medicamento na pediatria conduz aos efeitos terapêuticos pretendidos. Desta forma, uma abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) em conjunto com outros estudos de segurança importantes podem evitar o recurso aos estudos de eficácia clínicos (Brussee *et al.*, 2016).

Ao longo das últimas décadas, a abordagem populacional, baseada numa modelação de efeito misto não-linear cujos modelos são desenvolvidos para avaliar, simultaneamente, os parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos populacionais (tendo sempre em conta que observações diferentes advêm de doentes diferentes) tem ganho cada vez mais notoriedade. A abordagem populacional para além de possibilitar uma avaliação simultânea de diversos parâmetros populacionais, permite ainda uma caracterização de tendências populacionais gerais e uma diferenciação entre a variabilidade inter-individual e a variabilidade residual ou a variabilidade intra-individual num único modelo. A abordagem populacional apresenta vantagens relativamente à “abordagem padrão de 2 fases”, daí que seja a preferida como ferramenta em farmacocinética e /ou PK/PD na pediatria. As vantagens compreendem a variabilidade inter-individual conhecida relacionada ou não com a idade, o número limitado

de amostras individuais possíveis e as possibilidades avançadas para a análise de covariáveis. Para as subpopulações mais novas, nomeadamente os prematuros e os recém-nascidos, isto torna-se pertinente na medida em que, apenas pode ser recolhido um número reduzido de amostras. Esta abordagem permite ainda a utilização de dados de adultos para reduzir o tamanho da amostra necessária e/ou aumentar o poder estatístico, quando a situação for apropriada (Brussee *et al.*, 2016; Thomson e Elliott, 2011).

Relativamente ao desenvolvimento de um regime posológico baseado na evidência e às análises de dados PK/PD pediátricos, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a *Food and Drugs Administration* (FDA) recomendam a abordagem populacional. Estas autoridades desenvolveram uma árvore de decisão, relativamente a novos fármacos, para a avaliação de da necessidade de estudos pediátricos. Quando se assume uma similaridade da progressão da doença e da resposta à intervenção entre adultos e crianças, assim como, uma concentração-resposta similar entre ambas as populações, só devem ser realizados estudos de segurança e estudos farmacocinéticos cujo objetivo é atingir concentrações semelhantes às dos adultos (Brussee *et al.*, 2016; Thomson e Elliott, 2011).

5. CONCLUSÃO

A análise dos ensaios clínicos identificados a partir das plataformas de registo e das bases de dados de ensaios clínicos selecionadas permite perceber a atualidade dos ensaios clínicos farmacocinéticos ao nível pediátrico. O trabalho aqui apresentado inclui 205 ensaios clínicos e demonstra que, apesar dos esforços das diferentes autoridades reguladoras do medicamento (através da implementação de novas legislações relativamente à investigação clínica pediátrica) e ao aumento do número deste tipo de ensaios clínicos, os resultados farmacocinéticos continuam a ser insuficientes para a investigação clínica face às expectativas e comparativamente com aquilo que acontece com a população adulta e idosa. Nos últimos anos, estudos científicos revelaram a importância da caracterização do perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos na investigação clínica pediátrica de forma a garantir a qualidade e a integridade de uma farmacoterapia pediátrica cada vez mais individualizada e adequada a cada criança. Desta maneira, é fundamental que a recolha destes dados farmacocinéticos continue sujeito a uma monitorização cuidadosa. Para além disso, também é fundamental a implementação de estratégias tanto no desenho dos estudos pediátricos, de forma a recolher o máximo de informação útil possível, como ao nível da implementação de *guidelines* disponíveis para todos os profissionais de saúde que integrem equipas de investigação clínica pediátrica de modo a permitir uma uniformização de todos os avanços científicos publicados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGENCY, European Medicines - European Medicines Agency decision European Medicines Agency decision. 44:1901 (2013) 1–7.
- ALCORN, Jane; MCNAMARA, Patrick J. - Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: Part I. **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 03125963. 41:13 (2002) 1077–1094. doi: 10.2165/00003088-200241130-00005.
- ASKENAZI, David J. et al. - Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. . ISSN 15559041. 7:8 (2012) 1328–1336. doi: 10.2215/CJN.12731211.
- BARTELINK, Imke H. et al. - Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 03125963. 45:11 (2006) 1077–1097. doi: 10.2165/00003088-200645110-00003.
- BOUCHER, Bradley A.; WOOD, G. Christopher; SWANSON, Joseph M. - Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. **Critical Care Clinics**. . ISSN 07490704. 22:2 (2006) 255–271. doi: 10.1016/j.ccc.2006.02.011.
- BRUSSEE, Janneke M. et al. - Children in clinical trials: towards evidence-based pediatric pharmacotherapy using pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. . ISSN 17512441. 9:9 (2016) 1235–1244. doi: 10.1080/17512433.2016.1198256.
- FOMON, Samuel J.; NELSON, Steven E. - BODY COMPOSITION OF THE MALE AND FEMALE REFERENCE INFANTS. **Annual Review of Nutrition**. . ISSN 0199-9885. 22:1 (2002) 1–17. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.1.1401.145049.
- GIACHETTO, Gustavo A. et al. - Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**. . ISSN 19473893. 12:6 (2011) 250–254. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181fe4047.
- HIMEBAUCH, Adam S.; KILBAUGH, Todd J.; ZUPPA, Athena F. - **Pharmacotherapy during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a review**. ISBN 2674265574.
- HOWIE, Stephen RC - Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. **Bulletin of the World Health Organization**. . ISSN 0042-9686. 89:1 (2011) 46–53. doi: 10.2471/blt.10.080010.
- JAMAL, Janattul Ain et al. - Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: Burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. **Current Opinion in Critical Care**. . ISSN 10705295. 18:5 (2012) 460–471. doi:

10.1097/MCC.0b013e32835685ad.

KEARNS, Gregory L. et al. - Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 00284793. 349:12 (2003) 1157–1167. doi: 10.1056/NEJMr035092.

LAUGHON, Matthew M. et al. - Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. . ISSN 17512433. 4:5 (2011) 643–652. doi: 10.1586/ecp.11.43.

SEYBERTH, W.; KAUFFMAN, Ralph E. - **Pediatric Clinical Pharmacology** [Em linha] Disponível em WWW:<URL:http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20195-0>. ISBN 978-3-642-20194-3.

STROLIN BENEDETTI, M.; BALTES, E. L. - Drug metabolism and disposition in children. **Fundamental and Clinical Pharmacology**. . ISSN 07673981. 17:3 (2003) 281–299. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00140.x.

THAKKAR, Nilay et al. - Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. **Pharmaceutical Research**. . ISSN 1573904X. 34:1 (2017) 7–24. doi: 10.1007/s11095-016-2033-y.

THOMSON, Alison H.; ELLIOTT, Henry L. - Designing simple PK-PD studies in children. **Paediatric Anaesthesia**. . ISSN 11555645. 21:3 (2011) 190–196. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03436.x.

VEAL, Gareth J. et al. - Carboplatin therapeutic monitoring in preterm and full-term neonates. **European Journal of Cancer**. . ISSN 18790852. 51:14 (2015) 2022–2030. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.011.

ZAJICEK, Anne - Pediatric Formulations. 2012). doi: 10.1007/978-1-4899-8011-3.

Ensaos clínicos consultados:

NCT01319435 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01319435> (Consultado em abril)

NCT01049022 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049022> (Consultado em abril)

NCT00873327 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00873327> (Consultado em abril)

NCT01196689 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196689> (Consultado em abril)

NCT01506544 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01506544> (Consultado em abril)

NCT02631174 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631174> (Consultado em abril)

NCT01447485 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01447485> (Consultado em abril)

NCT00890240 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00890240> (Consultado em abril)

NCT01482143 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482143> (Consultado em abril)

NCT02526979 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526979> (Consultado em abril)

NCT01946568 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946568> (Consultado em abril)

NCT01495169 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01495169> (Consultado em abril)

NCT01744730 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01744730> (Consultado em abril)

NCT01045096 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01045096> (Consultado em abril)

NCT00912119 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912119> (Consultado em abril)

NCT02266524 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02266524> (Consultado em abril)

NCT02268279 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268279> (Consultado em abril)

NCT02000700 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000700> (Consultado em abril)

NCT01160614 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160614> (Consultado em abril)

NCT03292848 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03292848> (Consultado em abril)

NCT03327402 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03327402> (Consultado em abril)

NCT01165580 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01165580> (Consultado em abril)

NCT01887743 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01887743> (Consultado em abril)

NCT02411695 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02411695> (Consultado em abril)

NCT01624480 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624480> (Consultado em abril)

NCT01557504 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557504> (Consultado em abril)

NCT01674166 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674166> (Consultado em abril)

NCT01484431 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484431> (Consultado em abril)

NCT01142154 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01142154> (Consultado em abril)

NCT02286817 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286817> (Consultado em abril)

NCT01284530 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01284530> (Consultado em abril)

NCT01904357 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904357> (Consultado em abril)

NCT00918047 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00918047> (Consultado em abril)

NCT00942084 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942084> (Consultado em abril)

NCT01670136 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01670136> (Consultado em abril)

NCT02251600 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251600> (Consultado em abril)

NCT01169402 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169402> (Consultado em abril)

NCT01222585 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222585> (Consultado em abril)

NCT01620060 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620060> (Consultado em abril)

NCT00942149 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942149> (consultado em abril)

NCT01915277 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01915277> (Consultado em abril)

NCT01903681 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01903681> (Consultado em abril)

NCT01206517 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01206517> (Consultado em abril)

NCT03633448 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633448> (Consultado em abril)

NCT02364258 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364258> (Consultado em abril)

NCT01562587 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01562587> (Consultado em abril)

NCT01966055 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966055> (Consultado em abril)

NCT02256475 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256475> (Consultado em abril)

NCT02398669 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398669> (Consultado em abril)

NCT01019395 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01019395> (Consultado em abril)

NCT02022956 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022956> (Consultado em abril)

NCT01893346 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01893346> (Consultado em abril)

NCT01431105 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431105> (Consultado em abril)

NCT02324049 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324049> (Consultado em abril)

NCT01525238 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01525238> (Consultado em abril)

NCT02266706 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02266706> (Consultado em abril)

NCT01185184 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185184> (Consultado em abril)

NCT02325206 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325206> (Consultado em abril)

NCT01096160 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096160> (consultado em abril)

NCT02078440 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078440> (Consultado em abril)

NCT02383511 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02383511> (Consultado em abril)

NCT01169519 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169519> (Consultado em abril)

NCT01222780 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222780> (Consultado em abril)

NCT00913614 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00913614> (Consultado em abril)

NCT01499875 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499875> (Consultado em abril)

NCT01075906 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075906> (Consultado em abril)

NCT02265679 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265679> (Consultado em abril)

NCT02360826 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360826> (Consultado em abril)

NCT02269189 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02269189> (Consultado em abril)

NCT02310906 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02310906> (Consultado em abril)

NCT01498783 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498783> (Consultado em abril)

NCT02324673 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02324673> (Consultado em abril)

NCT01365520 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365520> (Consultado em abril)

NCT01761292 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761292> (Consultado em abril)

NCT01094522 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01094522> (Consultado em abril)

NCT02186652 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02186652> (Consultado em abril)

NCT03492931 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03492931> (Consultado em abril)

NCT02578030 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578030> (Consultado em abril)

NCT01290029 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01290029> (Consultado em abril)

NCT01856634 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634> (Consultado em abril)

NCT01907360 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907360> (Consultado em abril)

NCT00989625 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989625> (Consultado em abril)

NCT00952822 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952822> (Consultado em abril)

NCT01238367 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238367> (Consultado em abril)

NCT01239212 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239212> (Consultado em abril)

NCT01445379 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445379> (Consultado em abril)

NCT01874028 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874028> (Consultado em abril)

NCT01268358 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01268358> (Consultado em abril)

NCT01120964 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120964> (Consultado em abril)

NCT01137565 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137565> (Consultado em abril)

NCT01601535 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01601535> (Consultado em abril)

NCT00957268 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957268> (Consultado em abril)

NCT01132911 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01132911> (Consultado em abril)

NCT02750761 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750761> (Consultado em abril)

NCT01742286 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01742286> (Consultado em abril)

NCT02488044 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02488044> (Consultado em abril)

NCT01196013 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196013> (Consultado em abril)

NCT02052739 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052739> (Consultado em abril)

NCT01081574 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081574> (Consultado em abril)

NCT01586494 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01586494> (Consultado em abril)

NCT01156077 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156077> (Consultado em abril)

NCT03109756 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03109756> (Consultado em abril)

NCT01027377 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027377> (Consultado em abril)

NCT01033734 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01033734> (Consultado em abril)

NCT01422499 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01422499> (Consultado em abril)

NCT02171260 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171260> (Consultado em abril)

NCT02669264 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02669264> (Consultado em abril)

NCT01184274 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01184274> (Consultado em abril)

NCT00946335 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00946335> (consultado em abril)

NCT02179970 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02179970> (Consultado em abril)

NCT02861222 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02861222> (Consultado em abril)

NCT01164163 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01164163> (Consultado em abril)

NCT01973439 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973439> (Consultado em abril)

NCT01576094 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01576094> (Consultado em abril)

NCT01230801 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230801> (Consultado em abril)

NCT01421173 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01421173> (Consultado em abril)

NCT00884052 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00884052> (Consultado em abril)

NCT01875601 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01875601> (Consultado em abril)

NCT02677116 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677116> (Consultado em abril)

NCT00929903 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929903> (Consultado em abril)

NCT00880282 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880282> (Consultado em abril)

NCT02472392 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02472392> (Consultado em abril)

NCT01125800 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125800> (Consultado em abril)

NCT01393912 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393912> (Consultado em abril)

NCT01854827 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854827> (Consultado em abril)

NCT01158300 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01158300> (Consultado em abril)

NCT01233440 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01233440> (Consultado em abril)

NCT02499861 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499861> (Consultado em abril)

NCT01983969 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983969> (Consultado em abril)

NCT02082626 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196689> (Consultado em abril)

NCT03508947 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03508947> (Consultado em abril)

NCT02987738 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987738> (Consultado em abril)

NCT02518113 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02518113> (Consultado em abril)

NCT01352182 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01352182> (Consultado em abril)

NCT02367014 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367014> (Consultado em abril)

NCT01950507 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01950507> (Consultado em abril)

NCT03128593 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128593> (Consultado em abril)

NCT00939770 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939770> (Consultado em abril)

NCT01445080 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445080> (Consultado em abril)

NCT02964377 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964377> (Consultado em abril)

NCT00996723 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00996723> (Consultado em abril)

NCT02201342 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201342> (Consultado em abril)

NCT01576692 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201342> (Consultado em abril)

NCT01725191 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01725191> (Consultado em abril)

NCT01751308 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01751308> (Consultado em abril)

NCT01090466 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090466> (Consultado em abril)

NCT02130869 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130869> (Consultado em abril)

NCT01471067 - Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471067> (Consultado em abril)

2013-003215-21 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003215-21> (Consultado em maio)

2008-006873-33 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-006873-33> (Consultado em maio)

2011-001521-25 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001521-25> (Consultado em maio)

2011-000250-28 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000250-28> (Consultado em maio)

2013-005104-33 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005104-33 (Consultado em maio)

2014-002246-41 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002246-41 (Consultado em maio)

2011-000032-28 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000032-28> (Consultado em maio)

2010-022231-11 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022231-11 (Consultado em maio)

2011-002403-15 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002403-15 (Consultado em maio)

2016-000951-29 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000951-29 (Consultado em maio)

2009-016720-31 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016720-31> (Consultado em maio)

2011-000164-10 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000164-10> (Consultado em maio)

2013-001505-93 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001505-93> (Consultado em maio)

2015-000962-76 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000962-76> (Consultado em maio)

2009-014295-21 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014295-21> (Consultado em maio)

2009-014387-20 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014387-20> (Consultado em maio)

2014-002008-25 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002008-25> (Consultado em maio)

2011-001873-24 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001873-24> (Consultado em maio)

2009-017313-30 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017313-30> (Consultado em maio)

2011-004914-40 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004914-40> (Consultado em maio)

2015-002003-28 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002003-28> (Consultado em maio)

2014-002807-10 - Disponível em https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002807-10 (Consultado em maio)

2009-016720-31 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016720-31> (Consultado em maio)

2011-004914-40 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004914-40> (Consultado em maio)

2009-017197-21 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017197-21> (Consultado em maio)

2015-005051-28 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005051-28> (Consultado em maio)

2013-002115-99 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002115-99> (Consultado em maio)

2016-002192-10 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002192-10> (Consultado em maio)

2011-001788-36 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001788-36> (Consultado em maio)

2013-003013-18 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003013-18> (Consultado em maio)

2014-002385-74 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002385-74> (Consultado em maio)

2012-002633-11 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002633-11> (Consultado em maio)

2017-002686-21 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002686-21> (Consultado em maio)

2014-000340-15 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000340-15> (Consultado em maio)

2012-003221-19 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003221-19> (Consultado em maio)

2013-002304-14 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002304-14> (Consultado em maio)

2015-000435-33 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000435-33> (Consultado em maio)

2007-005100-41 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005100-41> (Consultado em maio)

2010-020170-42 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020170-42> (Consultado em maio)

2015-000700-26 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000700-26> (Consultado em maio)

2015-002530-50 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002530-50> (Consultado em maio)

2012-004445-32 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004445-32> (Consultado em maio)

2012-005082-13 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005082-13> (Consultado em maio)

2016-002327-29 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002327-29> (Consultado em maio)

2010-023003-96 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023003-96> (Consultado em maio)

2010-021520-10 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021520-10> (Consultado em maio)

2015-001967-38 - Disponível em <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001967-38> (Consultado em maio)

ACTRN12616000219482 - Disponível em <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=3701109> (Consultado em maio)

