

SEPARATA ESPECIAL

FISIOLOGIA DA CRIANÇA
QUANTO ÀS DROGAS

Apoio:

TYLENOL[®]
paracetamol

Fisiologia da criança quanto às drogas

Dra. Gilda Porta

Pediatra Hepatologista Infantil
Professora Livre-Docente do Departamento de Pediatria da USP

O crescimento do ser humano é um processo biológico, dinâmico e contínuo que ocorre desde a concepção até o final da vida.

Na infância, as características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão. Durante as fases de crescimento, as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis. Durante a infância, o peso, a estatura e as alterações funcionais se modificam muito de acordo com a idade. As medicações devem ser programadas de acordo com a farmacocinética relacionada à idade do paciente. No Japão, somente 15,6% das medicações prescritas e 24,3% das drogas injetáveis estão com as doses adequadas para a idade e oficializadas pelo governo¹. Cerca de 80% das medicações usadas em pediatria “não são padronizadas” (off-label). Isto se refere a medicamentos prescritos de forma diferente da preconizada quanto a faixa etária, dose e posologia, via de administração ou a indicação terapêutica para uso em crianças.

Nas crianças, as diferenças farmacocinéticas têm a ver com a via metabólica, funções orgânicas e taxa de metabolização. Estes efeitos são mais pronunciados durante os primeiros 6-12 meses de vida e têm sido referidos² como “Farmacocinética do desenvolvimento”, que se caracteriza por fatores fisiológicos da criança que influenciam a farmacocinética do medicamento.

A absorção é o processo pelo qual as drogas atingem o meio interno. A bio-disponibilidade está relacionada com a velocidade e quantidade do fármaco absorvida, o que permite comparar as diferentes preparações farmacêuticas e doses. Alterações fisiológicas no trato intestinal têm uma influência significativa na absorção oral de drogas.

A administração oral dos medicamentos é a principal via dada aos pacientes pediátricos. Alterações intraluminais de pH podem ter impacto tanto na estabilidade quanto no grau de ionização, influenciando na quantidade da droga disponível para absorção. Assim, o pH em adultos varia de 1,4 a 2 e nos recém-

nascidos (RN) de 2,3 a 3,6, atingindo os valores de adultos aos 12 a 24 meses de vida. A taxa de absorção do fenobarbital, por exemplo, é dependente do pH gástrico³. A capacidade de solubilizar e absorver drogas lipofílicas pode ser influenciada por alterações da função biliar que é idade-dependente. Conjugação imatura e/ou transporte de ácidos biliares no lúmen intestinal resulta em baixos níveis intra-duodenal. Consequentemente, há menor absorção das drogas lipofílicas^{4,5}.

O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal são os principais determinantes da quantidade da droga presente e dispersadas ao longo da mucosa do intestino delgado. Há poucos estudos avaliando o efeito das alterações do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal na absorção das drogas em lactentes e crianças. O esvaziamento gástrico é mais lento em lactentes e atinge os valores de adultos aos 6 meses de idade. Anderson *et al* demonstraram que a absorção oral de acetaminofeno foi significativamente menor nos primeiros dias de vida, estabilizando-se após 1 semana⁶. O peristaltismo também influencia na absorção das drogas. Assim, nos recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e doses usuais podem tornar-se tóxicas.

Em geral, em recém-nascidos e lactentes jovens, a taxa de droga absorvida é menor que em crianças maiores, portanto, o tempo para alcançar as concentrações máximas plasmáticas é mais prolongado.

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos.

A absorção percutânea é elevada em recém-nascidos e atinge o nível de adulto aos 3-5 anos de idade. Medicamentos aplicados topicamente possuem aumento na absorção, em decorrência da presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo, portanto, deve-se tomar cuidado na aplicação de esteróides em recém-nascidos.⁷

A absorção retal não é tão acentuada. Há maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos bebês, podendo haver expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças.

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea. No recém-nascido, a quantidade total de água está em torno de 79% do peso corporal, a água extracelular corresponde a 45% e a intracelular a 34%. Na criança, esses valores são, respectivamente, 62%, 27% e 35%. No adulto, os mesmos parâmetros correspondem a 57%, 17% e 40%, respectivamente. O volume de distribuição nos recém-nascidos é maior para drogas hidrofílicas e menor para as lipofílicas quando comparado aos adultos. As crianças atingem a mesma distribuição do adulto entre 3 e 5 anos de idade. Como muitos fármacos se distribuem através do

espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativa para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis.^{7,8}

A excreção difere muito entre crianças e adultos. A taxa de filtração glomerular é cerca de 2 a 4 mL/min para recém-nascidos e atinge valores de adultos aos 4-8 meses de vida (120mL/min). A taxa de absorção tubular renal e o pH urinário é baixo nos recém-nascidos e alcançam os valores de adultos aos 2-3 meses de idade. A secreção tubular renal e a taxa do fluxo sanguíneo renal é cerca de 20-30% nos recém-nascidos.^{7,8}

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. Níveis baixos de albumina levam a um aumento das frações livres de fármacos.^{7,8}

Caraterísticas fisiológicas	Implicações farmacocinéticas	Relevância clínica
	TRATO GASTROINTESTINAL	
RN e crianças: peristaltismo reduzido e irregular, prolongamento do esvaziamento gástrico RN: pH > 4	Velocidade de absorção diminuída (T _{max} aumentado) sem compromisso da biodisponibilidade	Potencial atraso no início da ação farmacológica, após administração oral
	COMPARTIMENTOS CORPORAIS	
RN e crianças: massa adiposa e muscular reduzidas, aumento do conteúdo de água total e extracelular	Volume de distribuição (V _d) aparente aumentado nas drogas hidrofílicas e reduzido em lipofílicas	Necessidade de adequação da dose, para alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas
	LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	
RN: concentração de albumina diminuída, com menor afinidade de ligação	Aumento do nível sérico do fármaco livre, aumento do V _d e potencial toxicidade	Necessidade de ajuste da dose para drogas com elevada afinidade para as proteínas plasmáticas (> 70%). Níveis plasmáticos próximos do limite inferior da "margem terapêutica"
	ATIVIDADE DOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS METABOLIZADORES	
RN e crianças: isoformas imaturas do citocromo P450 e enzimas de fase II, com padrões de desenvolvimento e expressão irregulares Crianças 1-6 anos: aumento aparente de atividade para alguns sistemas enzimáticos (valores superiores ao adulto) Adolescentes: atividade idêntica a do adulto após a puberdade	RN e crianças: Clearance plasmático diminuído, especialmente nos primeiros meses de vida. Aumento da meia vida. Crianças 1-6 anos: Clearance plasmático aumentado, em especial nos substratos farmacológicos das enzimas metabolizadoras. Diminuição da meia vida.	RN e crianças até 1 ano: Aumento do tempo de intervalo entre as doses e/ou redução das doses de manutenção. Crianças 1-6 anos: Diminuição do tempo de intervalo entre as doses e/ou aumento das doses de manutenção
	EXCREÇÃO RENAL	
RN e crianças: Taxa de filtração glomerular diminuída (primeiros 6 meses) e secreção tubular reduzida (primeiros 12 meses). Valores do adulto são alcançados aos 24 meses	Diminuição da eliminação renal e acúmulo de fármacos e/ou metabólitos ativos excretados por via renal. Clearance plasmático diminuído e meia-vida de eliminação renal aumentada durante os 3 primeiros meses de vida.	Aumento do tempo de intervalo entre doses e/ou redução das doses de manutenção, durante os 3 primeiros meses de vida.

Tabela 1: Resumo das alterações no comportamento farmacológico e farmacocinético, dependentes do desenvolvimento fisiológico em crianças (adaptado de Ginsberg et al. 2004 e Rakhmanina & van der Anker 2006)^{9,10}

O fígado representa o maior sítio do metabolismo das drogas. A maioria das reações de metabolização (oxidação, redução, hidrólise e conjugação) é catalizada por enzimas hepáticas localizadas ao nível dos mitocrossomos. Há aproximadamente 50 isoenzimas do citocromo P450, sendo a CYP3A4 a mais importante para o metabolismo das drogas. As reações bioquímicas são reações da biotransformação dos fármacos (fase I e II). Ao nascimento, tanto a fase I (oxidação primária) como a fase II (conjugação) são imaturas. Após o primeiro ano as reações da fase I e da fase II são semelhantes às dos adultos.⁸

Devido à diminuição da taxa de metabolização hepática nos RN, fármacos como o acetaminofeno, diazepam, indometacina, fenitoína, fenobarbital e digoxina apresentam vida média de eliminação mais prolongada. Desta forma, os RN necessitarão de doses adaptadas destes fármacos, em relação aos adultos: em geral necessitam de uma dose proporcional ao peso corporal e menor, quando comparada a crianças mais velhas.

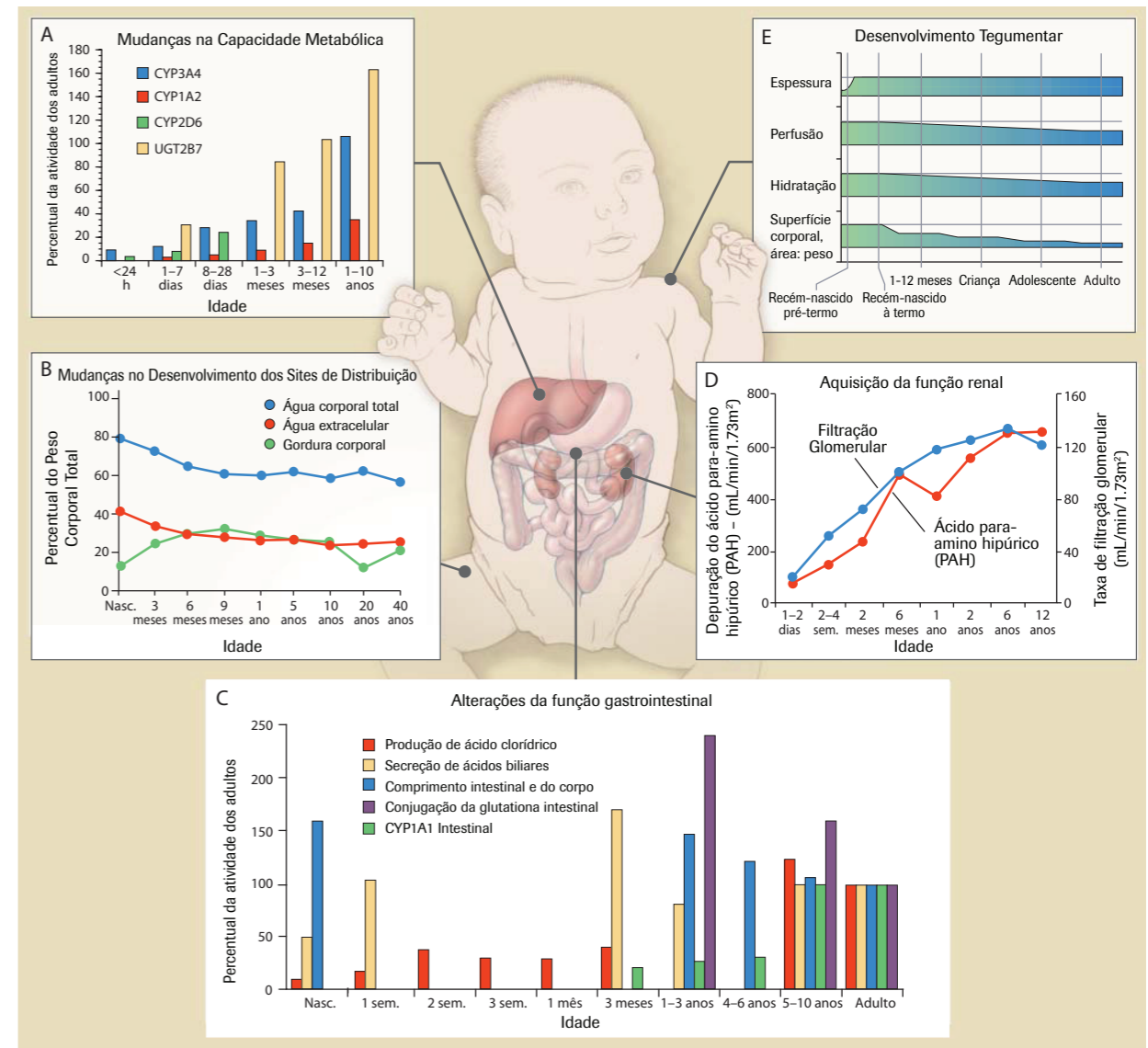


Figura 1. Alterações no desenvolvimento dos fatores fisiológicos que influenciam a disposição de drogas em lactentes, crianças e adolescentes.

As alterações fisiológicas em vários órgãos e nos sistemas do órgão durante o desenvolvimento são responsáveis por diferenças relacionadas à idade na disposição da droga. Como mostrado no Painel A, a atividade de muitas isoformas do citocromo P-450 (CYP) e uma única isoforma glucuronosiltransferase (UGT) é marcadamente diminuída durante os dois primeiros meses de vida. Além disso, a aquisição da atividade dos adultos ao longo do tempo é de enzimas e isoforma específica. O Painel B mostra mudanças, dependentes da idade, na composição corporal que influenciam o volume aparente de distribuição de drogas. Crianças nos primeiros seis meses de vida têm ampliado significativamente o total de água corporal e água extracelular, expressa em percentagem do peso corporal total, em comparação com crianças mais velhas e adultos. O Painel C mostra as mudanças idade-dependente, tanto na estrutura como na função do trato gastrointestinal. Tal como acontece com as enzimas hepáticas na metabolização das drogas (Painel A), a atividade do citocromo P-450 1A1 (CYP1A1) no intestino é baixa durante o início da vida. O Painel D resume o efeito do desenvolvimento pós-natal sobre os processos da atividade de secreção tubular - representada pela depuração do ácido para-amino hipúrico e a taxa de filtração glomerular, ambas vão se aproximar da atividade do adulto aos 6 a 12 meses de idade. O Painel E mostra dependência da idade na espessura, grau de perfusão, extensão da hidratação da pele e tamanho relativo da superfície da pele (demonstrada pela relação entre área de superfície corporal com o peso corporal). Embora a espessura da pele seja semelhante em crianças e adultos, o grau de perfusão e hidratação diminui da infância à idade adulta. Os dados foram adaptados de Agunod et al., Rodbro et al., Poley et al., Gibbs et al., Okah et al., West et al., Friis-Hansen, Young and Lietman, Hines and McCarver Treliuyer et al., Kinirons et al., Pynnönen et al. Aranda et al., Miller et al., Barrett et al., Murry et al. e Robillard et al.

Lactentes e crianças até 8-9 anos de idade apresentam volume hepático relativo (em relação ao peso corporal) superior ao do adulto e, portanto, poderão apresentar uma maior capacidade metabólica, que compensará algumas deficiências nos níveis das iso-enzimas do citocromo P450¹¹.

As reações de fase II consistem na inativação farmacológica ou detoxificação das drogas, por conjugação com pequenas moléculas como o ácido glucurônico, o glutatião e a acetilcoenzima A.

O paracetamol, ou acetaminofeno, é uma droga analgésica e antipirética utilizada em todas as idades. Tem sido recomendado como droga de primeira escolha para febre pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e Academia Americana de Pediatria (AAP).

É um derivado para-aminofenol, sendo um dos metabólitos ativos da fenacetina. O mecanismo exato de ação ainda não está totalmente esclarecido, exercendo efeitos antipiréticos e analgésicos de modos diferentes. A propriedade analgésica é de ação central, aumentando o limiar da dor. A ação antipirética se dá bloqueando a via hipotalâmica pirógena endógena reguladora do calor. Esta via é mediada pelo bloqueio da síntese da prostaglandina. É um fraco inibidor da ciclooxigenase periféricamente (enzima mais importante envolvida na síntese das prostaglandinas) e sua principal ação seria reduzir a produção de prostaglandina no sistema nervoso central. Como é um inibidor fraco, sua ação é diferente das outras drogas inflamatórias não esteróides, como a aspirina, não interferindo na disfunção plaquetária e no sangramento gastrointestinal¹². É quase totalmente metabolizado/biotransformado no fígado, ou seja, a sua molécula vai sofrer a ação de enzimas do citocromo P450 modificando a sua estrutura e, conseqüentemente, as suas características físico-químicas e farmacológicas, podendo resultar em moléculas mais simples ou mais complexas. Apenas uma pequena quantidade é encontrada livre na urina.

No fígado, a metabolização das drogas ocorre principalmente por duas vias: sulfatação (predominante na infância) e glucuronidação. As crianças apresentam maiores concentrações de glutatião, sendo menos suscetíveis a toxicidade aguda da droga, tolerando doses mais elevadas de acetaminofeno que os adultos. Apenas uma pequena porção de acetaminofeno é metabolizada pelo citocromo P450 (5%), ocorrendo hidroxilação para formar NAPQI (N-acetil-benzo-quinoneimina), um intermediário altamente reativo.

Este metabólito, normalmente, reage com grupos sulfidrilo da glutatião (glutatião). Este protege da ligação covalente induzida pelo paracetamol, prevenindo a lesão hepática, conjugando-se e formando 3-(glutatião-S-yl)-paracetamol, que é um intermediário não tóxico excretado pela urina. Se houver depleção do glutatião, o NAPQI se liga covalentemente a tiol proteínas, formando complexos que levarão a necrose hepatocelular.^{13,14}

Toxicidade aguda por acetaminofeno é rara na infância.

As crianças estão “protegidas” porque apresentam maiores concentrações de glutatião e, portanto, são menos suscetíveis a toxicidade aguda deste fármaco, tolerando doses mais elevadas de paracetamol que os adultos.

No entanto, algumas crianças apresentam hipersensibilidade, podendo ocorrer hepatotoxicidade.^{16,17}

Quando o uso do acetaminofeno é contínuo, prolongado e com doses altas, o metabólito NAPQI é formado em quantidades suficientes para depletar o glutatião hepático. Quando o glutatião celular é depletado, o metabólito NAPQI liga-se a macromoléculas celulares, levando a morte de hepatócitos. O acetaminofeno é mais tóxico quando as enzimas do citocromo P450 estão aumentadas, tal como após a exposição ao etanol ou ao fenobarbital, uma vez que estes são responsáveis pela produção de metabólitos tóxicos. Uso crônico de álcool, tratamento concomitante de fenitoína e isoniazida e desnutrição podem piorar a lesão hepática. Entretanto, o acetaminofeno não tem efeito cinético acumulativo. A enzima CYP2E1 é a principal responsável pelo metabolismo do acetaminofeno. Está localizada no intracelular, no retículo endoplasmático, e contém 493 amino-ácidos. O gene está localizado no cromossomo 10 e há apenas 3 genótipos conhecidos, não se sabendo o real significado deste polimorfismo^{18,19}. Esta enzima fica mais localizada nos hepatócitos próximos à região centrolobular^{20,21}.

A intoxicação por doses elevadas, quer seja por tentativa de suicídio ou ingestão acidental de acetaminofeno, é uma das principais causas de insuficiência hepática aguda fulminante nos Estados Unidos e Reino Unido. Clinicamente, manifesta-se como hepatite aguda fulminante, com icterícia, encefalopatia, níveis elevados de aminotransferases, coagulopatia. As alterações hepáticas pelo acetaminofeno ocorrem na região centrolobular. Quando há intoxicação por doses elevadas, há necrose maciça dos hepatócitos. A utili-

zação precoce de N-aceticisteína nas primeiras 24-48 horas pós-ingestão repleta o glutatião e pode impedir o dano hepático. Uso crônico de álcool, tratamento concomitante de fenitoína e isoniazida e desnutrição podem piorar a lesão hepática.

CONCLUSÃO

As crianças estão em fase de desenvolvimento e são sensíveis à exposição dos fármacos. Devemos conhecer as alterações do comportamento farmacológico e farmacocinético, pois as crianças têm um maior risco de apresentar toxicidade.

A utilização adequada de fármacos, associada ao conhecimento biológico da criança, proporciona uma segurança na administração das drogas.

BIBLIOGRAFIA

1. Yokoi T. Essencial for starting a pediatric clinical study (1): pharmacokinetics in children. *J. Toxicol Sci* 2009;34:307-312
2. Zwart, L.L. de et al. Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Reg Tox Pharm* 2004; 39: 282-309
3. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 1980;18:43-50
4. Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, et al. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology* 1981;80: 1037- 1041.
5. Poley JR, Dower JC, Owen CA, Stickler GB. Bile acids in infants and children. *J. Lab. Clin. Med.* 1964;63: 838-846
6. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, et al. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002; 96 (6): 1336-45
7. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokin* 2006; 45(11): 1077-97
8. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349:1157-67.
9. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. (2004) Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004; 113(4 suppl):973-983.

10. Rakhmanina N, van den Anker J. (2006) Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. *Advance Drug Delivery Reviews*, 58 4-14
11. Haddad S, Restieri C and Krishnan K. Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J Tox Environ Health, Part A*, 2001; 33 64: 453-464.
12. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-450E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996,20:25A-28A
13. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. Role of drug metabolism. *J. Pharmacol Exp Ther*; 1973, 187:185-194
14. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. Role of glutathione. *J. Pharmacol Exp Ther*; 1973, 187:211-217
15. Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction. *Am J Ther*, 2000,7:99-114
16. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. (1998) Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr*, 132: 22-27. .
17. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. (2000) Acetaminophen intoxication during treatment: What you do not know can hurt you. *Clin Pediatr (Phila)*; 39: 133-144
18. Tsutsumi M, Takada A, Wang JS. Genetic polymorphisms of cytochrome P450E1 related to the development of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994,107:1430-1435
19. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-450E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996,20:25A-28A
20. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, et al. The intralobular of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology*, 1989, 10:437-446
21. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, et al. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 271:270-283 1994, 107:1430-1435
19. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-450E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996,20:25A-28A
20. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, et al. The intralobular of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology*, 1989, 10:437-446
21. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, et al. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 271:270-283

TYLENOL[®]
paracetamol

Indicações: Analgésico e antitérmico. **ADVERTÊNCIA:** NÃO USE TYLENOL[®] JUNTO COM OUTROS MEDICAMENTOS QUE CONTEHAM PARACETAMOL, COM ÁLCOOL, OU EM CASO DE DOENÇA GRAVE DO FÍGADO. MS - 1.1236.3326

"SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO."

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde. Reprodução e distribuição proibidas.

Serviços ao Profissional
0800 7023522
www.jnjbrasil.com.br

Impresso e distribuído em
Maio de 2011.
Cód.: 21.343