

DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



JOÃO MASSUD FILHO, MD

PERFIL PROFISSIONAL



- MÉDICO, BIOMÉDICO E BIÓLOGO
- 30 ANOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
- PROFESSOR DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA FARMACÊUTICA DESDE 1999
- FELLOW HONORÁRIO DA FACULTY OF PHARMACEUTICAL MEDICINE – LONDON
- ACADÊMICO TITULAR DA ANF/ABCF

CONFLITOS DE INTERESSE



- CONSULTOR SENIOR EM DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
- SEM VÍNCULOS PERMANENTES COM A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

PESQUISA CLÍNICA EM PEDIATRIA



É IMPORTANTE ?

É LEGAL ?

É ÉTICO ?

PESQUISA CLÍNICA EM PEDIATRIA



É POSSÍVEL ?

QUANDO ?

COMO ?

QUEM É O RESPONSÁVEL ?

Ensaaios clínicos com seres humanos foram iniciados na década de 30.

Em 1969 o FDA passou a exigir dos laboratórios farmacêuticos as evidências de qualidade, comprovadas por meio de experimentos clínicos controlados.

**MAIS DE 50% DO MEDICAMENTOS USADOS EM
PEDIATRIA NUNCA FORAM TESTADOS EM
CRIANÇAS**

PK / PD SÃO SEMPRE CONSTANTES ?



- NA CRIANÇA E NO IDOSO, OS PARÂMETROS DE PK/PD SÃO FUNDAMENTALMENTE DIFERENTES DO ADULTO.
- NESTAS FASES DA VIDA, AS INTOXICAÇÕES IATROGÊNICAS SÃO FREQUENTES

POR QUE PK VARIA ?



- FATORES GENÉTICOS
- IDADE / COMPOSIÇÃO CORPORAL
- FUNÇÃO RENAL
- FUNÇÃO HEPÁTICA
- ENFERMIDADES HEMODINÂMICAS

O QUE ACONTECE NA CRIANÇA ?



- **USO EMPÍRICO**
- **USO POR EXTRAPOLAÇÃO DO ADULTO**

O QUE ACONTECE NA CRIANÇA ?



- **PK É DIFERENTE POR VÁRIOS FATORES:**
 - **ELEVADA PROPORÇÃO DE ÁGUA CORPÓREA**
 - **PROTEINAS PLASMÁTICAS EM QUANTIDADE DIFERENTE**
 - **-MUCOSA INTESTINAL IMATURA**
 - **FLORA BACTERIANA EM FORMAÇÃO**
 - **SECREÇÃO, MOTILIDADE E COMPRIMENTO DO INTESTINO REDUZIDOS**

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



- PRÉ-TERMO
- 0-1 MÊS – NEONATO
- 1-2 ANOS
- 2-12 ANOS
- 12-16 ANOS

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



- pH é alto nos primeiros dias de vida e diminui no final do primeiro mês mas só alcança níveis dos adultos a partir dos 2 anos de idade
- Rota da metilação é importante, ao contrário dos adultos. Assim, o acetaminofen é menos tóxico em crianças que no adulto porque usa a rota da metilação

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



- SEM PK USA-SE EXTRAPOLAÇÃO ATRAVÉS DO PESO OU DA SUPERFÍCIE CORPORAL:
 - OVERDOSE PARA NEONATOS
 - INFRADOSE PARA OUTRAS FAIXAS ETÁRIAS

O QUE ACONTECE COM A CRIANÇA ?



- **CYP450 PARCIALMENTE DESENVOLVIDO**
- **METABOLISMO DOS MEDICAMENTOS É INSUFICIENTE**
- **GRANDES MUDANÇAS NA CRIANÇA ENFERMA**

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



- **AINDA É MELHOR USAR A SUPERFÍCIE CORPORAL PORQUE:**
 - **AUMENTO LINEAR COM A IDADE**
 - **BOA CORRELAÇÃO COM O DÉBITO CARDÍACO**
 - **BOA CORRELAÇÃO COM A FUNÇÃO RENAL**

DETERMINAÇÃO DO PK



- MUITO DIFÍCIL O ESTUDO:
 - DOSAGENS PERIÓDICAS NO SANGUE OU URINA
 - OBTENÇÃO EM VÁRIAS CRIANÇAS
 - SCREEN METHOD
 - ESTRATIFICAÇÃO

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA:

- DOSE ERRADA
- INGESTÃO ACIDENTAL
- DESVIOS FARMACOTÉCNICOS DO PRODUTO

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA:

- DOSE ERRADA
- INGESTÃO ACIDENTAL
- DESVIOS FARMACOTÉCNICOS DO PRODUTO

PESQUISA CLÍNICA EM CRIANÇAS



DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA:

- DOSE ERRADA
- INGESTÃO ACIDENTAL
- DESVIOS FARMACOTÉCNICOS DO PRODUTO

PESQUISA CLÍNICA E ETNIAS



- **FUNDAMENTAL EM PAISES MULTIÉTNICOS**
- **AVALIAÇÃO DO ADME EM DIFERENTES ETNIAS**
- **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOLERÂNCIA**

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- **ALGUNS PONTOS IMPORTANTES:**
- - Barreira hematoencefálica incompleta facilitando a entrada de fármacos no SNC (p.ex. analgésicos)
- Imaturidade hepática – maior toxicidade de alguns medicamentos
- Maturidade renal : completa no início da infância
- Interação com alimentos

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- Extrapolação de dose de adulto para criança é menos problemática em relação à eficácia do que em relação à segurança
- Crianças tem necessidades diferentes em relação aos adultos em termos de dose, forma farmacêutica e habilidade para administração dos medicamentos

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- **POTENCIAIS PROBLEMAS COM EXCIPIENTES:**
- Sulfitos
- Polisorbato
- Parabenos
- Álcool benzílico
- Benzoato de sódio
- Edulcorantes/Açucar
- Corantes

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- **CRIANÇAS MENORES DE 6 ANOS APRESENTAM MENOR FREQUÊNCIA DE ADEQUAÇÃO DOS MEDICAMENTOS AINDA NÃO ESTUDADOS**

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- ATUALMENTE HÁ MAIOR EXIGÊNCIA DOS ÓRGÃOS REGULATÓRIOS PARA QUE SE DESENVOLVAM PESQUISAS CLÍNICAS EM CRIANÇAS

MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



- MENOR INTERESSE DA INDÚSTRIA PORQUE O MERCADO É PEQUENO
- MAIORES DIFICULDADES DE EXECUÇÃO
- MAIORES DIFICULDADES DE ACEITAÇÃO POR PARTE DOS PAIS

PESQUISA CLÍNICA EM PEDIATRIA



- **OBRIGADO**
- massud@trialsconsulting.com