

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
BACHARELADO EM FARMÁCIA

CAMILLA DE OLIVEIRA MARTINS

**REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS DA INFÂNCIA: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA E
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Brasília

2021

CAMILLA DE OLIVEIRA MARTINS

**REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS DA INFÂNCIA: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA E
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
faculdade de saúde da Universidade de Brasília
como pré-requisito parcial para a obtenção do grau
de farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dra. Patrícia Medeiros de
Souza

Coorientadora: Prof. Dra. Cinthia Gabriel
Meireles

Brasília

2021

CAMILLA DE OLIVEIRA MARTINS

**REAÇÕES ADVERSAS DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DE DOENÇAS DA INFÂNCIA: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA E
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Relatório final apresentado à Universidade de Brasília, como parte das exigências para a obtenção do título de bacharel em farmácia.

Brasília, 17 de maio de 2021

BANCA EXAMINADORA

Antonella Albuquerque Nascimento, Mestre

Hospital Universitário de Brasília

Parecerista

Janaína Lopes Domingos, Mestre

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Parecerista

Marcílio Cunha Filho, Doutor

Universidade de Brasília

Parecerista

Patrícia Medeiros de Souza, Doutora

Universidade de Brasília

Orientadora

Cynthia Gabriel Meireles, Doutora

Universidade de Brasília

Coorientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço sobretudo à minha avó Antônia, que hoje não está entre nós, mas que venceu todas as batalhas necessárias para possibilitar que nossa família alcançasse os objetivos. À minha mãe Marilene que é uma grande amiga e sempre me incentivou a seguir meus sonhos, ao meu pai Antonio por ser meu maior referencial na busca pelo conhecimento, aos meus irmãos Rafael e Raquel por serem parceiros em todas as etapas e os maiores responsáveis por minhas risadas, à minha segunda mãe e madrinha Antônia por ser meu referencial de afeto e dedicação, à minha namorada Ellen por me apoiar me dando força e conforto nos momentos necessários.

Agradeço também a todos que estiveram envolvidos na publicação da cartilha infantil dos cuidados no tratamento de hipertensão arterial, pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. Com certeza essa publicação marcou muitos dos que trabalharam nela. À professora doutora Patrícia tenho um enorme apreço pela determinação e por toda a ajuda no curso quando eu achava que não tinha mais solução. Minha principal referência de professora e pesquisadora e que me possibilitou não apenas concretizar, mas ultrapassar essa etapa.

Aos meus amigos de curso Pedro, Giselle e Ana Carolina por me ajudarem durante a graduação e enxergarem junto comigo a luz no fim do túnel. Aos amigos de outros cursos que a Universidade me trouxe Ana Amélia, Marina, Laís, Rebeca, Cleide, Mayara, Gislaine, Deborah por todos os risos e memórias que compartilhamos.

À psicanalista que me acompanha pelo trabalho impecável e pelo estímulo para me fazer vencer mais uma etapa.

Agradeço também aos que estão lutando pela educação e ciência no Brasil nesse momento de ataque à ciência brasileira. Aos que lutam e resistem pela educação que dedico esse trabalho.

RESUMO

MARTINS, Camilla de Oliveira. Reação Adversas dos Medicamentos Utilizados no Tratamento de Doenças da Infância: Insuficiência Cardíaca Congestiva e Hipertensão Arterial. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) — Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

O organismo da criança está em constante desenvolvimento e maturação, a terapia medicamentosa nessa fase da vida deve ser realizada com cautela levando em consideração a farmacocinética da criança, do princípio ativo e dos excipientes. A administração segura de medicamentos tornou-se uma preocupação e um grande desafio para as instituições de saúde. Este estudo propôs uma revisão das principais reações adversas relacionadas à administração de medicamentos na cardiopediatria, classificando-as de acordo com o tipo e a seriedade. Além disso, algumas formulações possuíam excipientes que são potenciais causadores de eventos adversos, eles foram classificados quanto à função farmacotécnica, relacionando a faixa etária da criança com a toxicidade potencial, precaução e contraindicação. Saber sobre as reações adversas pode ser uma ferramenta para promoção do uso racional de medicamentos, facilitando para que na prática clínica os casos de intoxicação graves sejam identificados e obtenham intervenção.

Palavras - chave: Pediatria. Cardiopediatria. Excipiente. Farmacocinética. Segurança. Toxicidade. Formulação. Metabolismo. Insuficiência Cardíaca Congênita. Hipertensão Arterial.

ABSTRACT

MARTINS, Camilla de Oliveira. Reação Adversas dos Medicamentos Utilizados no Tratamento de Doenças da Infância: Insuficiência Cardíaca Congestiva e Hipertensão Arterial. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) — Faculdade de Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

The child's organism is constantly developing and maturing, drug therapy at this stage of life should be used with caution considering the child's pharmacokinetics, the drug and excipients. Safe medication administration has become a concern and a major challenge for healthcare institutions. This study proposed a review of the main adverse reactions related to medication administration in cardio pediatrics, classifying them according to type and seriousness. In addition, some formulations had excipients that are potential causes of adverse events, they were classified according to their pharmacotechnical function, relating the child's age group to potential toxicity, precaution and contraindication. The knowledge about the potential adverse reactions can be a tool to promote the rational use of drugs, making it easier for serious intoxication cases to be identified in clinical practice and obtain intervention.

Keywords: Pediatrics. Cardio Pediatrics. Excipient. Pharmacokinetics. Safety. Toxicity. Formulation. Metabolism. Congenital Heart Failure. Arterial hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 - Reações sérias à medicamentos usados no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.....	9
Quadro 2 - Reações adversas do tipo A e do tipo B no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.....	13
Quadro 4. Relação entre a farmacocinética da criança e os excipientes.	30

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	4
METODOLOGIA	5
RESULTADOS	8
Quadro 1 - Reações sérias à medicamentos usados no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.....	9
Quadro 2 - Reações adversas do tipo A e do tipo B no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.....	13
Quadro 4. Relação entre a farmacocinética da criança e os excipientes.	30
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares compõem uma classe de patologias que têm como alvo o coração e outros componentes do sistema circulatório. Elas têm sido a principal causa de mortalidade desde a década de 60, além de estar associada a diversas condições de doenças no Brasil. Ao contrário dos adultos, os distúrbios cardíacos em crianças são relativamente incomuns e, mesmo assim, a incidência é três vezes maior do que outras doenças como câncer infantil e HIV pediátrico ¹

Entre as doenças cardiovasculares, as mais comuns e prevalentes são hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A HAS é caracterizada pelo aumento da pressão sistólica (> 140 mmHg) e/ou diastólica (> 90 mmHg) que o sangue exerce sobre a parede dos vasos sanguíneos, destacando-se como um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. Há indícios de que a HAS do adulto tem seu início na infância, mas como os sintomas dessa alteração na criança são mais inespecíficos, a maioria pode não apresentar sinal de que já se encontra com níveis pressóricos elevados. A prevalência entre crianças e jovens tem sido gradativa e está especialmente associada à obesidade, encontra-se por volta de 4 a 14% e 11 a 23% no mundo, respectivamente. A hipertensão é, muitas vezes, assintomática, mas os pacientes pediátricos que a possuem podem apresentar cefaleia, mal-estar, hemorragia nasal, irritação, alterações no sono e palpitações. ²

No que se refere a ICC, esta é uma síndrome que se caracteriza pelo débito cardíaco reduzido, a pressão arterial aumentada e, além disso, anormalidades fisiológicas e morfológicas que causam deterioração progressiva do coração. A incidência de insuficiência cardíaca em decorrência de defeitos congênitos é de aproximadamente 0,1 a 0,2% dentre os nascidos vivos e as principais alterações observadas nessa condição são: taquicardia, taquipneia, edema periférico, distensão da veia jugular, chiado, hepatomegalia. A ICC pode estar relacionada com outros fatores a saber: miocardite viral aguda, cardiomiopatia dilatada idiopática, cardiomiopatia familiar, cardiomiopatia induzida por taquicardia, doença cardíaca congênita, doença cardíaca reumática, anemia, hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca direita e uso de drogas ilícitas. ³⁻⁴

A princípio, no caso da hipertensão, tenta-se uma mudança de rotina durante 6 meses antes de começar um tratamento medicamentoso. No caso da insuficiência cardíaca congênita, o tratamento é feito através da classificação do quão acometido está o paciente. Crianças com alto risco de falência cardíaca não recebem tratamento medicamentoso. ^{5,6}

Atualmente, as classes que compõem a terapia medicamentosa para tratamento da HAS e da ICC são: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, betabloqueadores e digoxina. Dentre os fármacos utilizados para o tratamento dessas patologias destacam-se os IECA. Recomenda-se cautela ao iniciar tratamento ou ajustar a dose dos inibidores da ECA durante os primeiros 4 meses de vida devido ao risco de disfunção renal. Dentro desta classe, o captopril é o fármaco mais prescrito para recém-nascidos e bebês, enquanto o lisinopril de ação prolongada e enalapril são prescritos para crianças mais velhas.

A terapia farmacológica de pacientes pediátricos baseia-se na suposição sobre o efeito através da extrapolação das informações que se tem com o uso de medicamentos em adultos. Portanto, é importante que o prescritor esteja atento ao fármaco a ser prescrito, levando em consideração o processo mutável de amadurecimento em cada fase de crescimento, desde recém-nascido à adolescência. Apesar de informações incompletas sobre estes processos, já é do conhecimento do profissional de saúde a diferença na distribuição de alguns fármacos em crianças em comparação com adultos, devido ao volume de distribuição. Também é observado que o recém-nascido, logo após ao nascimento, apresenta relativa acloridria, o que altera a absorção de medicamentos. São várias peculiaridades fisiológicas e farmacocinéticas nessa faixa etária, o que torna as crianças mais susceptíveis aos efeitos nocivos de uma medicação.⁷

A farmacocinética estuda a passagem dos fármacos pelo organismo, ou seja, os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Qualquer alteração nesses parâmetros, que ocorrem nesta fase da vida, leva à mudança da biodisponibilidade do fármaco. Já a farmacodinâmica estuda a ação dos fármacos no organismo, descrevendo a intensidade do seu efeito e relacionando a concentração com a eficácia e toxicidade associadas. No entanto, não são os únicos fatores a serem levados em consideração na escolha de uma terapia medicamentosa. Alguns ingredientes do medicamento chamados de excipientes também podem interferir no tratamento quando relacionado ao uso com crianças.⁸

Os excipientes são substâncias que não possuem poder terapêutico, mas são essenciais para garantir a estabilidade, propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos. O uso dessas substâncias nas formulações pediátricas é uma tarefa complicada, já que alguns excipientes aceitáveis em formulações para pacientes adultos não são adequados para uso pediátrico. O metabolismo dos excipientes, por exemplo, pode ser afetado por mudanças na maturidade do fígado e rins. Excipientes como propilenoglicol, etanol,

polissorbato 80, álcool benzílico, parabenos, aspartame, sorbitol, ácido benzóico, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio não são recomendados para o uso em crianças por potencializar um possível efeito adverso.^{9,10}

Levando em consideração que as crianças estão em desenvolvimento e constante maturação do organismo, as reações nocivas podem aparecer de forma exacerbada devido à essas modificações fisiológicas. As reações nocivas, chamadas de reações adversas são qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses geralmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas.^{11, 12, 13}

Dessa forma, considerando que a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos utilizados para o tratamento das doenças cardíacas em pediatria, os excipientes utilizados nas formulações pediátricas, bem como, todos os aspectos relacionados com as reações indesejáveis que os medicamentos podem causar em crianças e adolescentes, o levantamento e a descrição das reações adversas causadas por fármacos utilizados na cardiologia pediátrica são indispensáveis e foco do presente estudo. Ademais, é importante classificar os excipientes utilizados nos medicamentos que envolve o sistema cardíaco de acordo com a finalidade farmacotécnica, toxicidade, contra indicação e precaução

OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi identificar as reações adversas dos medicamentos utilizados na HAS e na ICC na infância e classificar os excipientes utilizados nos medicamentos para o tratamento de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca infantil de acordo com a finalidade farmacotécnica, toxicidade, contra indicação e precaução.

2.1 Objetivos específicos

- Realizar uma busca na literatura científica acerca das reações adversas relacionadas aos fármacos utilizados no tratamento das doenças cardíacas na pediatria.
- Elaborar e detalhar uma relação de efeitos adversos de acordo com cada medicamentos utilizados no tratamento das doenças cardíacas na pediatria.
- Elaborar e detalhar uma relação de excipientes utilizados em fármacos que compõem o tratamento das doenças cardíacas na pediatria.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão narrativa qualitativa, com estudos publicados em artigos em revistas, livros e bases de dados específicas para o uso de medicamentos, como *UpToDate*, *Dynamed*, *Micromedex Resolutions* e *Clinical Pharmacology*. Tais seleções foram realizadas entre o período de março de 2020 a julho de 2020.

A classificação quanto à faixa etária da população pediátrica pode ser feita segundo os critérios da OMS ou do Comitê for Medicinal Products for Human Use (CHMP). O CHMP dividiu esta população em seis categorias ¹⁴ com base, principalmente na fase de desenvolvimento fisiológico e farmacocinético:

- Infância: 0-12 anos
- Recém-nascido: 0-28 dias
- Lactente: 0-2 anos
- Pré-escolar: 2-7 anos
- Escolar: 7-10 anos
- Adolescência: 10-20 anos

Os medicamentos utilizados no tratamento de HAS e ICC foram selecionados através do livro “Cartilha infantil dos cuidados no tratamento de hipertensão arterial, pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva” ¹⁵ e classificados de acordo com a reação adversa. A reação adversa, por sua vez, foi subdividida em tipo de reação e quanto à seriedade.

Deste modo, os medicamentos utilizados para ICC são: carvedilol, captopril e cloridrato de amiodarona. Já para HAS são: atenolol, cloridrato de propranolol, cloridrato de verapamil, enalapril, espironolactona, cloridrato de hidralazina, hidroclorotiazida, metildopa, metoprolol e nitroprusseto de sódio.

A definição de reação adversa foi acordada pelo consenso de 30 centros colaboradores da WHO do centro de monitoramento de drogas internacionais (UPPSALA, SWEDEN) [Edwards, I.R., et al, Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug safety* 10(2): 93-102, 1994.] Embora essas definições possam envolver investigações clínicas, algumas pequenas modificações são necessárias. As definições a seguir foram determinadas pelo centro de colaboração da WHO (Organização Mundial da Saúde). Portanto, define-se reação adversa medicamentosa como toda resposta não intencional e nociva a um produto médico relatado em qualquer dose usada para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica. ¹⁶ Já

dentre as reações adversas, deve-se identificar a diferença de reação adversa intensa da reação séria.

Uma reação adversa intensa, severa, ocorre de um evento específico podendo ser: leve, moderada ou severa. As reações adversas sérias são aquelas cujo desfecho ou ação são usualmente associados a eventos que comprometem a funcionalidade ou a vida do paciente. A reação adversa séria, desta forma pode ocorrer em qualquer dose, causando alto grau de comorbidade ou até resultando em morte.¹⁶

A classificação das reações adversas quanto ao tipo foi acordada por Rawlins e Thomas que as classificam como sendo reação do tipo A e reação do tipo B. As reações adversas do tipo A são mais comuns e estão relacionadas ao mecanismo de ação do fármaco, tendo relação direta com a dose do medicamento administrada ao paciente. Essas reações são previsíveis e raramente fatais.¹⁷

As reações adversas do tipo B são raras e imprevisíveis, não apresentando relação direta com o mecanismo de ação do fármaco, nem com a dose administrada. Em geral, essas reações são graves e podem ser fatais, sendo muito relevantes do ponto de vista da saúde pública.¹⁷ Por outro lado, os medicamentos são constituídos por princípio ativo que exerce ação farmacológica e pelos excipientes que são inertes.

Os excipientes fazem parte do fármaco e exercem desta forma ação farmacotécnica. Os excipientes são substâncias auxiliares presentes na maioria dos medicamentos. A classificação destes excipientes inclui uma finalidade como corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes, estabilizantes, antioxidantes, diluentes, umectantes, solventes, promotores de absorção e matrizes de liberação prolongada.¹⁸

Os fármacos foram classificados quanto ao grupo farmacológico respeitando as regras propostas pelo Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC).¹⁹ Os medicamentos, no entanto, obedecem aos critérios das Denominações Comuns Brasileiras (DCB).²⁰

Foram consultadas as bases de dados FDA²¹, EMA²², European Formulation²³, Pubchem²⁴ e Anvisa²⁵ para identificar os excipientes utilizados nas preparações farmacêuticas dos medicamentos carvedilol, captopril, cloridrato de amiodarona, atenolol, cloridrato de propranolol, cloridrato de verapamil, enalapril, espironolactona, cloridrato de hidralazina,

hidroclorotiazida, metildopa, metoprolol e nitroprusseto de sódio para o tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.

A seguir estes excipientes foram classificados como reação adversa potencial (PDDI), finalidade terapêutica e pela farmacocinética da criança, quer dizer, a capacidade da criança em metabolizar o excipiente.

O PDDI pode ser definido por alterações na ação de uma droga podendo ser farmacocinéticos se a concentração da droga em seu local de ação é alterado, ou farmacodinâmica, quando há uma mudança da atividade molecular em seu local de ação ou na resposta fisiológica esperada. ²⁶

A seguir, o PDDI foi subdividido em tóxico, quando o excipiente é contraindicado na formulação pediátrica ou como precaução, quando há um manejo clínico.

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo foram divididos em duas partes, incluindo a identificação das reações adversas do tipo A e B, reações sérias e função farmacotécnica dos excipientes na formulação, toxicidade e precaução em relação aos excipientes ou mudanças fisiológicas pertinentes ao crescimento da criança. Outro aspecto abordado foi a classificação destes excipientes de acordo com a farmacocinética.

As reações adversas dos medicamentos, conforme Quadro 1, utilizados no tratamento da hipertensão arterial infantil e insuficiência cardíaca congestiva, foram divididas em reações adversas sérias. As reações adversas dos medicamentos, do Quadro 2, descreve as reações adversas do tipo A e B. A sequência da apresentação levou em consideração os medicamentos utilizados, propriamente dito, para o tratamento destas doenças.

Os excipientes identificados nas formulações foram classificados de acordo com a finalidade farmacotécnica, potenciais reações adversas (PPD) em toxicidade e precaução e se encontram detalhados no Quadro 3.

Também em relação aos excipientes, eles foram divididos de acordo com a farmacocinética do organismo infantil.

Quadro 1 - Reações sérias à medicamentos usados no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.

Reações Adversas Sérias						
Grupo Farmacológico	Medicamento	Sistema nervoso central/Oftálmico/Otológico	Cardiovascular/Respiratório	Gastrointestinal/Endócrino/Hepático/Renal	Hematológico/Imunológico	Dermatológico/Muscular/Ortopédico/ outros
Agente betabloqueador	Carvedilol	Síndrome da íris frouxa, fotofobia, amnésia, nervosismo, cefaleia, pesadelos, convulsões, depressão e mudança de comportamento.	Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau	Hemorragia gastrointestinal e incontinência urinária	X	Alopecia
Inibidor da ECA	Captopril	X	X	X	X	Edema dos olhos, lábios e pescoço, síndrome de Stevens-Johnson e outras reações alérgicas

Antiarrítmico classe I e III	Amiodarona	Neuropatia óptica, micro depósitos na córnea, tremores, tontura ou desmaio, fadiga e perda de libido.	Arritmia, pigmentação e hipotensão	Hepatite, hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Trombocitopenia	Edema dos olhos, lábios e pescoço, pigmentação grisácea ou azulada da pele, rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson
Agente betabloqueador	Atenolol	X	Infarto do miocárdio, falha cardíaca e arritmia ventricular, embolia pulmonar	X	X	X
Agente betabloqueador	Cloridrato de propranolol	Fadiga, insônia, pesadelos, desorientação em tempo e espaço, alucinações, amnésia, mudanças repentinas de humor, confusão, problemas com a visão	Hipotensão	Vômito	Hiperglicemia	Edema dos olhos, lábios ou pescoço

Bloqueador de canal de cálcio	Cloridrato de verapamil	X	Angina pectoris, parada cardíaca ou bradicardia, taquicardia e claudicação	X	X	Síndrome de Stevens-Johnson
Inibidores da ECA	Enalapril	X	Hipotensão	Insuficiência hepática e insuficiência renal	X	Edema dos olhos, lábios ou pescoço
Agente poupador de potássio	Espironolactona	Fadiga	Taquicardia ou arritmia, dispnéia	Disúria	Sangramentos	Reações alérgicas, urticária, edema do rosto, lábios, língua ou garganta, dores ou câibras musculares, dormência ou formigamento de extremidades
Agente que atua no músculo liso arteriolar	Cloridrato de hidralazina	Lacrimejamento excessivo ou conjuntivite, cefaleia, depressão, ansiedade e desorientação	Taquicardia e dispnéia	Disúria, náuseas, constipação intestinal ou diarreia	Síndrome semelhante ao lúpus	Reações alérgicas, edema de boca,

						rosto ou pescoço
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	Glaucoma	Bradicardia e pneumonite eosinofílica	Icterícia, disúria, glicosúria, crise aguda de gota, trombocitopenia, hipercalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia e hiperuricemia.		Anemia Alergia e urticária, artrite
Agente antiadrenérgico de ação central	Metildopa	X	Insuficiência cardíaca	X	X	Reações alérgicas, edema de boca, rosto ou pescoço
Agente betabloqueador	Metoprolol	Tontura e fadiga	Dispnéia, bradicardia, hipotensão,	diarreia		Rash cutâneo
Agente que atua no músculo liso arteriolar	Nitroprusseto de sódio	X	Dispnéia, taquicardia, hipotensão e hipertensão intracraniana.	X	meta-hemoglobinemia	Necrólise epidérmica tóxica

X= não há descrição de efeitos adversos nesses sistemas.

Quadro 2 - Reações adversas do tipo A e do tipo B no tratamento da hipertensão arterial infanto-juvenil e insuficiência cardíaca congestiva.

Grupo Farmacêutico	Medicamento	Tipo A (superdosagem, efeitos secundários, efeitos colaterais)	Tipo B (intolerância, idiossincrasia e reações de hipersensibilidade)
Agente betabloqueador	Carvedilol	Rinite, congestão nasal, nasofaringite, bradicardia, dispneia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, diarreia, hipotensão, edema, fadiga, tontura, ganho de peso, hiperglicemia	X
Inibidor da ECA	Captopril	Disgeusia, tosse seca persistente, hipercalemia, ginecomastia, rash cutâneo e hiponatremia	Edema dos olhos, lábios e pescoço, síndrome de Stevens-Johnson e outras reações alérgicas
Antiarrítmico classe I e III	Amiodarona	Cefaleia, disgeusia, sialorreia, anorexia, desconforto abdominal ou vômito, desconforto intestinal, constipação intestinal, rubor, fadiga, insônia e pesadelos	Edema dos olhos, lábios e pescoço, síndrome de Stevens-Johnson e outras reações alérgicas
Agente betabloqueador	Atenolol	Cefaleia, tontura, hipotensão, fadiga, enjoo, vômito, dores abdominais e constipação	X
Agente betabloqueador	Cloridrato de propranolol	Náuseas e vômitos, dor abdominal, constipação intestinal ou diarreia, tontura, fadiga, insônia e pesadelos	X
Bloqueador de canal de cálcio	Cloridrato de verapamil	Cefaleia, alopecia, nistagmo, visão embaçada, rubor, xerostomia, dispnéia, vômito e náusea, constipação intestinal, dor nas articulações e formigamento, edema periférico, hiperidrose, tontura, sonolência, fadiga, sensação gripal, confusão, ginecomastia, galactorreia e hipermenorréia.	X
Inibidor da ECA	Enalapril	hipercalcemia e fadiga	Edema dos olhos, lábios ou pescoço

Agente poupador de potássio	Espironolactona	Tontura, confusão, sonolência, mudanças na voz ou crescimento de pelos, xerostomia, boca seca, sede, febre, cefaleia, diarreia, náuseas e vômitos, ginecomastia, alterações no ciclo menstrual.	Reações alérgicas, urticária, edema do rosto, lábios, língua ou garganta, choque anafilático
Agente que atua no músculo liso arteriolar	Cloridrato de hidralazina	X	Reações alérgicas, edema de boca, rosto ou pescoço
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida	Vertigem, hipotensão arterial, hipotensão ortostática, fotossensibilidade e dor epigástrica.	Reações alérgicas, edema de boca, rosto ou pescoço
Agente antiadrenérgico de ação central	Metildopa	Cefaleia, amnésia, falta de concentração, pesadelos, vertigem, fadiga, sonolência, congestão nasal, xerostomia, náusea, vômitos, diarreia, edema, aumento de peso, ginecomastia, galactorréia, hipermenorreia e síndrome semelhante ao lúpus	Reações alérgicas, edema de boca, rosto ou pescoço
Agente betabloqueador	Metoprolol	Cefaleia, alterações visuais, xerostomia, piora na insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, hipotireoidismo, dor abdominal, diarreia, constipação intestinal, vômito, hipoglicemia, edema periférico, psoríase, dores musculares, insônia, ansiedade, alucinações, depressão	X
Agente que atua no músculo liso arteriolar	Nitroprusseto de sódio	Tontura, cefaleia, desconforto retroesternal, inquietação, náusea, vômito, tremor, hiperidrose, taquicardia	X

X= não há descrição de efeitos adversos nesses sistemas.

Quadro 3 - Classificação dos excipientes quanto à toxicidade potencial, precauções e contraindicações

Função	Excipiente	Toxicidade Potencial	Precauções	Contraindicação
Agente tamponante; Intensificador de sabor; Acidulante; Antioxidante; Agente complexante;	Ácido cítrico	O uso excessivo: erosão nos dentes. Se o ácido cítrico for utilizado como agente terapêutico em pessoas com acidose tubular renal pode causar a deficiência de cobre. ²⁸	Deve ser administrado com cautela as pessoas com acidose tubular renal	Não encontrado
Desinfetante; Solvente; Conservante antimicrobiano;	Álcool benzílico	<p>Acidose metabólica e respiratória, convulsões, hemorragia intraventricular, depressão do SNC e óbito.^{29, 30, 31}</p> <p>No neonato: Síndrome “Gasping” (complicações respiratórias) associada a prática de rinsar o cateter umbilical com soluções contendo álcool benzílico e complicações e óbitos quando utilizado na diluição de soluções de nebulização.³⁰</p> <p>Doses maiores que 99mg/kg/dia foram associadas com eventos adversos em crianças desde acidose metabólica a depressão do sistema nervoso central e morte.³⁰</p>	<p>A Organização Mundial de Saúde recomenda a dose máxima de 5mg/Kg/dia para adultos, mas a dose diária para população pediátrica é desconhecida.²⁹</p> <p>Por ter sua metabolização de fase II pelas isoformas das enzimas gliconiltransferase,</p>	<p>Preparações parenterais contendo este conservante não devem ser utilizadas em neonatos.³²</p> <p>Nos Estados Unidos o Food and Drug Administration (FDA) recomendou a exclusão deste excipiente para neonatos.²⁹</p>

			pode haver aumento da toxicidade até três anos de idade. ²⁹	
Aglutinante; Desintegrante; Diluente	Amido	Relato de caso evidenciou rash cutâneo (em criança com sete anos e leucemia linfocítica aguda). Suspeita-se que esta reação tenha sido causada pelo amido presente em comprimidos de mercaptopurina. ³³	Não está claramente estabelecido se o amido provoca reações alérgicas. ³³	Não encontrado
Excipiente de compressão direta; Diluente; Adsorvente; Agente de suspensão;	Celulose microcristalina	Laxante se ingerido em grandes quantidades. ²⁸	Não encontrado	Não encontrado
	Croscarmelose sódica	Reação alérgica em pessoa idosa previamente sensibilizada, após a ingestão de comprimido de furosemida genérica. ³⁴ Há a hipótese da CMC ser absorvida no intestino causando reação de hipersensibilidade do tipo I. ³⁴	Não encontrado	Não encontrado
Potenciador de penetração; Solvente; Conservante antimicrobiano;	Etanol	Intoxicação aguda ou crônica. ³⁵ Depressor do SNC (ocorre por ligação ao receptor GABA-A e por aumento da atividade inibitória de	Em crianças menores que cinco anos o	Não encontrado

GABA. Os efeitos adversos no SNC ocorrem quando a concentração do etanol no sangue atinge 100mg/dl. Pode haver toxicidade aguda com concentrações sanguíneas mais baixas).³⁵

Sistema Nervoso Central: confusão, sonolência e convulsão. Em crianças altera o estado de consciência proporcionalmente a concentração sanguínea.³⁵ Efeito sinérgico negativo no SNC quando associado com alguns princípios ativos, como o dextrometorfano.³⁰

Toxicidade respiratória e cardiovascular: acidose de origem respiratória ou metabólica em criança, depressão respiratória e desequilíbrio eletrolítico em adolescentes.³⁵

Eletrolítico: hipocalemia.³⁵

Endócrino: hipoglicemia (quando não há ingestão de alimentos, a resposta do organismo é o aumento da gliconeogênese para manter os níveis de glicose sanguínea. O etanol inibe a gliconeogênese resultando em hipoglicemia.

metabolismo do etanol é reduzido devido a imaturidade da atividade da enzima álcool desidrogenase. O acúmulo de etanol no plasma é maior em crianças abaixo de cinco anos do que em outras faixas etárias, resultando em maior toxicidade.^{11,49} Nos Estados Unidos os medicamentos isentos de prescrição devem conter no máximo 0,5% v/v de etanol para crianças < 6 anos, 5% v/v para

Este processo é mais evidente em crianças por causa da baixa reserva de glicogênio em comparação a reserva de um adulto).⁴⁹

Farmacocinética: alteração na absorção e metabolismo de outros fármacos administrados concomitantemente com etanol, resultando em interações farmacológicas potencialmente perigosas.³⁵

Irritação cutânea causada por reação cruzada entre etanol e tacrolimo (uma criança e dois lactentes que estavam sendo tratados com pomada de tacrolimo e outros medicamentos contendo etanol apresentaram irritação cutânea no local de aplicação da pomada).³⁸

crianças entre 6 e 12 anos, e 10% v/v para crianças > 12 anos.⁵ Na Europa é necessário que os fabricantes declarem a quantidade de etanol e diferenciem as concentrações superiores ou inferiores a 100mg por dose. Apenas as concentrações abaixo de 100mg por dose são consideradas seguras para uso em crianças.⁴⁹ No Brasil é proibida sua utilização em estimulantes de apetite e crescimento,

			fortificantes, tônicos, complementos de ferro e fósforo. Polivitamínicos pediátricos devem conter no máximo 0,5% de etanol e a rotulagem e bula devem conter frase de alerta. ^{55,5}	
Agente adoçante; Agente de tonicidade; Conservante antimicrobiano; Emoliente; Umectante; Lubrificante; Agente plastificante; Solvente; Base de supositório; Agente de aumento de viscosidade;	Glicerina	Sistema gastrintestinal: mucosite quando ingerido em concentrações maiores que 40%, diarreia eletrolítica devido as suas propriedades higroscópicas e osmóticas. Sistema Nervoso Central: distúrbios (incomuns). Os efeitos adversos são classificados como pouco frequentes. ²⁸	Não encontrado	Não encontrado
Transportador de inalador de pó seco; Auxiliar de liofilização; Diluente; Excipiente de compressão direta	Lactose	Sistema gastrintestinal: pessoas com intolerância a lactose apresentam deficiência enzimática e podem apresentar dor abdominal flatulência, distensão e diarreia. Devido a esta deficiência enzimática, a lactose é convertida	Sistema gastrintestinal: Deve ser administrada com cautela em pessoas com intolerância a	Não deve ser administrado em pessoa pediátrico com galactosemia

em ácido láctico, dióxido de carbono e gás hidrogênio pela microbiota intestinal. ^{28, 30, 32}

Outros sistemas: Eritema fixo, catarata, falência hepática e retardo no desenvolvimento em crianças com galactosemia (síndrome congênita que resulta em acúmulo de galactose – 1 – fosfato) ²⁸

lactose, pois pode haver o desenvolvimento de sintomas gastrintestinais com 100mg a 200mg de lactose, porém alguns estudos sugerem que 10g de lactose são suficientes para produzir sintomas em pessoas com deficiência de lactase. As formulações geralmente utilizam quantidades muito inferiores de lactose (até 2mg) e os casos de toxicidade são raros. ^{28, 30, 32}

Solvente; Diluente e lubrificante; Base de pomada; Agente de revestimento; Base de supositório; Plastificante	Polietilenoglicol	Reações de hipersensibilidade ³⁹	Não encontrado	Não encontrado
Agente umectante; Agente plastificante; Agente dispersante; Agente emulsificante; Tensoativo não iônico; Agente solubilizante; Emoliente; Agente de suspensão	Polissorbato 80	<p>Uso tópico: reações alérgicas em preparações de uso tópico.³²</p> <p>Via parenteral: falência renal e hepática quando administrados em neonatos e lactentes com menos de seis meses de idade.⁴⁰</p> <p>Via parenteral (via intravenosa): administração de etoposídeo causou desconforto, dispnéia, dor no peito, “flush” e taquicardia.⁴¹</p> <p>No segundo relato de caso, quando foi administrado eritropoietina os sintomas foram prurido generalizado, eritema e angioedema orofacial. No terceiro relato de caso, após a administração de darbepoietina houve o desenvolvimento de urticária generalizada.⁴²</p> <p>(Preparações de uso veterinário (cães): hipotensão provavelmente devido a ativação não específica de mastócitos por este excipiente.⁴²</p>	A administração por via parenteral a neonatos e lactentes menores de seis meses de idade deve ser realizada com cautela. ⁴⁰	Não encontrado

Conservante	Polivinilpirrolidona	<p>Reação severa: dermatite de contato.⁴³ Reação séria: anafilaxia. em criança. Foi relatado um caso de hipersensibilidade tipo I em uma criança de quatro anos e dois meses com vermelhidão nasogeniana, rinorreia, coceira na garganta, edema ao redor do olho esquerdo, tosse, leve dificuldade para respirar, e espirros em salvas.</p> <p>Reações alérgicas em criança: (dermatite atópica, rinoconjuntivite alérgica, asma e rinite alérgica) Três relatos de caso apresentaram essas reações alérgicas em crianças propensas a desenvolver reações alérgicas atópicas.⁴³</p> <p>Reação séria em adulto: urticária, angioedema, reações anafiláticas graves e broncoespasmo em adultos.⁴³</p>	<p>Deve ser administrada com cautela em crianças com histórico prévio de reações alérgicas.⁴³</p>	Não encontrado
<p>Plastificante; Agente estabilizador; Conservante antimicrobiano; Desinfetante; Solvente; Umectante</p>	Propilenoglicol	<p>Sistema cardiovascular, nervoso central e gastrointestinal – crianças (neonato e lactente).²⁹</p> <p>Relato de mortes em neonatos e lactentes menores de seis meses de idade e reações graves como convulsões e hiperosmolaridade plasmática em estudo de relato de casos.⁴⁰</p>	<p>Adultos – A Organização Mundial de Saúde estabeleceu limite máximo de 25mg/Kg/dia.^{5,10}</p> <p>Criança: não foram</p>	Não encontrado

		<p>Farmacocinética: relato de mortes em crianças com menos de quatro anos de idade. Nesta faixa etária o propilenoglicol pode se acumular devido a redução da velocidade do metabolismo. A administração simultânea de medicamentos com propilenoglicol aumenta o risco de depressão do sistema nervoso central e hiperosmolaridade⁴⁴</p> <p>Doses maiores que 3000mg/dia foram associadas a acidose metabólica, depressão do SNC e morte em lactentes”.⁴⁵</p> <p>Reações alérgicas em preparações para uso tópico.³²</p> <p>Aumento dos efeitos adversos em pessoas cuja excreção foi debilitada, como na insuficiência renal. Também pode interagir com dissulfiram e metronidazol.³²</p>	<p>estabelecidos limites de consumo para população pediátrica. mas deve ser administrado com cautela em crianças com menos de quatro anos de idade. 29,30,40</p>	
Lubrificante; Deslizante; Agente antiaglomerante; Diluente;	Talco	Sistema Respiratório – reação grave em neonato e lactente desconforto respiratório grave. ⁴⁶	Não encontrado	Não encontrado
Diluente; Crioprotetor; Agente de revestimento; Agente de suspensão;	Sucrose	Orofaringe: desenvolvimento de cáries em concentrações maiores que 10%. ^{28, 30}	Pessoas com intolerância a	Não deve ser administrada a crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 ³⁰

Agente adoçante; Agente de aumento da viscosidade; Aglutinante;

Foi encontrado um relato de caso de um bebê de 10 meses para o qual foi prescrito xarope de propranolol para o tratamento de hemangioma nos lábios superiores. Após cinco semanas de tratamento ocorreu o aparecimento de cárie nos dentes incisivos superiores. Suspeita-se que a formação da cárie ocorreu devido a alta concentração de sucrose no xarope combinado com ação de redução da salivação causada pelo propranolol.⁴⁷

Sistema endócrino: hiperglicemia (ingestão excessiva).²⁸

Reação adversa rara em crianças: intolerância a sucrose causada pela falta de enzimas específicas. Esta reação pode aparecer em crianças com intolerância a frutose hereditária, com sintomas significantes se a sucrose for ingerida. Quando houver intolerância hereditária à frutose pode ocorrer hipoglicemia e aumento das concentrações de frutose, ácido lático e ácido hipúrico no sangue.²⁸

lactose podem apresentar flatulência e diarreia.⁴⁸

Corante	Amarelo Crepúsculo	<p>Reações adversa grave: anafilaxia, angioedema,, vasculite e púrpura. Reação cruzada entre os corantes e ou medicamentos: podem ocorrer reações cruzadas entre este corante, paracetamol, ácido acetilsalicílico benzoato de sódio e outros “azo” corantes. ⁴⁸</p> <p>A incidência de sensibilidade cruzada ao ácido acetilsalicílico varia entre 2 e 20% em pessoas com asma.⁴⁵</p>	Deve ser evitado em pessoas com asma ²⁸	Não encontrado
Aglutinante; Agente de aumento de viscosidade; Material do invólucro da cápsula; Agente de revestimento; Agente dispersante; Agente emulsificante; Agente formador de filme; Agente de liberação modificado; Agente solubilizante; Agente de suspensão;	Hipromelose	<p>Nível muito baixo</p> <p>ordem de toxicidade em sistemas de mamíferos. Grande parte não é absorvido e permanece inalterado, em grandes quantidades pode dar diarreia e desconfortos abdominais ⁵⁰</p>	Não encontrado	Não encontrado
Agente complexante	Edetato de dissódico	É capaz de induzir dermatite de contato ⁵¹	Não encontrado	Não recomendado para crianças porque o edetato dissódico pode induzir tetania e possível hipocalcemia ⁵¹

Pigmento; Opacificante; Agente de revestimento	Dióxido de titânio	Pode apresentar tosse crônica, pneumonias de repetição, bronquiectasias, sinusite crônica e descoloração amarelada das unhas ⁵²	Não encontrado	Não encontrado
Diluyente; Agente de aumento da viscosidade; Agente de revestimento; Agente microencapsulante; Aglutinante; Agente de mascaramento de sabor	Etilcelulose	Nenhum efeito adverso reportado ⁵³	Não encontrado	Não encontrado
Desintegrante; Agente de aumento da viscosidade; Adsorvente; Agente antiaglomerante; Estabilizador de emulsão; Deslizante; Agente de suspensão; Estabilizador térmico	Dióxido de silício	Pode causar tolerância quando consumido oralmente ⁵⁴	Não encontrado	Não encontrado
emulsificante, aglutinante e espessante, agente antiaglomerante, lubrificante e antiespumante	Estearato de magnésio	Diarreia ou outros efeitos gastrointestinais, foram observados com a ingestão excessiva de magnésio como consequência do uso de vários sais de magnésio para fins farmacológicos ou medicinais ⁵⁵	Não encontrado	Não encontrado
Solvente	Macrogol	Pode causar reações alérgicas graves. Pode causar dores de estômago e diarreia. Pode causar reações na pele. ⁵⁶	Não encontrado	Não encontrado

Emulsificante	Laurilsulfato de sódio	pode causar reações cutâneas locais (como sensação de ardência ou queimação) ou aumento reações na pele causadas por outros produtos quando aplicado na mesma área ⁵⁷	Pacientes com funções de barreira cutânea diminuídas como na dermatite atópica, são mais sensíveis ao propriedades irritantes do laurilsulfato de sódio ⁵⁸	Não encontrado
Solvente e lubrificante	Cloreto de metileno	Em resposta à exposição pode dar confusão mental, fadiga, letargia, dor de cabeça e dor no peito ⁵⁸	Não encontrado	Não encontrado
Agente plastificante	Acetil citrato de tributílica	Pode ocorrer náuseas e diarreia ⁵⁹	Não encontrado	Não encontrado
impregnante, revestimento ou componente de revestimentos	Parafina (óleo mineral)	Altas doses pode aumentar o fígado, alterar as atividades enzimáticas séricas e proliferar retículo endoplasmático em hepatócitos ⁶⁰	Não encontrado	Não encontrado
Desinfetante; Solvente; Conservante antimicrobiano;	Álcool isopropílico	Altas doses pode causar efeitos oculares, sonolência, alucinações, percepções	Não encontrado	Não encontrado

		distorcidas, irritabilidade, náuseas ou vômito, redução da pressão arterial, edema pulmonar crônico ou congestão ⁶¹		
Desinfetante; Solvente; Conservante antimicrobiano;	Acetona	Altas doses pode causar coma e mudanças no sistema urinário ⁶²	Não encontrado	Não encontrado
Antiaglomerante, espessante e estabilizante	Sulfato de cálcio dihidratado	Problemas respiratórios ou tumores se houver muita exposição ao excipiente ⁶³	Não encontrado	Não encontrado
Desinfetante; Solvente; Conservante antimicrobiano;	Álcool polivinílico	Mudanças na composição do soro (por exemplo, TP, bilirrubina, colesterol); Diarreia; Perda de peso; Sonolência; Fraqueza muscular ⁶⁴	Não encontrado	Não encontrado
Desintegrante	Amidoglicolato de sódio	Pode causar diarreia e queda de cabelo em altas doses ⁶⁵	Não encontrado	Não encontrado
Antiaglomerante e lubrificante	Carbonato de magnésio	Mudanças na composição do soro (por exemplo, TP, bilirrubina, colesterol); frequência de pulso aumentada sem queda na pressão arterial; Função hepática prejudicada; mudanças na composição da urina ⁶⁶	Não encontrado	Não encontrado
Aromatizante e adjuvante	Ácido esteárico	Convulsões ou efeito no limiar convulsivo; Perda de peso ou diminuição do ganho de peso; Mudança nos fatores de coagulação;	Não encontrado	Não encontrado

Mudanças na composição do soro (por exemplo, TP, bilirrubina, colesterol); ⁶⁷

Quadro 4. Relação entre a farmacocinética da criança e os excipientes.

<i>Excipiente</i>	Farmacocinética da criança
<i>Álcool benzílico</i>	A conversão de ácido benzoico a ácido hipúrico é substancialmente reduzido em neonatos. ²⁹ Os “pré-maturos” acumulam álcool benzílico por causa do metabolismo imaturo. Esta imaturidade combinada com as altas doses deste álcool podem levar a “gasping syndrome”. ²⁰ Em neonatos e crianças a oxidação insuficiente do álcool benzílico a ácido benzílico e a pequena capacidade de conjugação do ácido benzoico com a glicina aumenta as concentrações plasmáticas causando fatalidades. ⁴⁰
<i>Amido</i>	É um polissacarídeo de glicose, absorvido após hidrólise pela amilase salivar e pancreática ⁶⁸
<i>Celulose microcristalina</i>	Principal constituinte é a celulose e as enzimas digestivas dos carboidratos não conseguem degradar as ligações beta glicosídicas. Ou seja, é eliminado pelo organismo sem absorção. ⁶⁹
<i>Croscarmelose sódica</i>	Não é absorvido pelo trato gastrointestinal, porém acredita-se que em alguns casos graves de diverticulite aguda a permeabilidade da parede intestinal pode ser alterada. ³⁴ Acredita-se que esteja envolvida na reação alérgica mediada por IgE, em formulações parenterais. ²⁸
<i>Etanol</i>	É rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e metabolizado a acetaldeído, o qual é oxidado a acetato. A farmacocinética do etanol no prematuro e lactente não é bem conhecida. ²⁹ Após a ingestão, o etanol é rapidamente absorvido no intestino e metabolizado a acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase e subsequentemente oxidado a acetato pela acetaldeído desidrogenase. Em crianças o metabolismo do etanol não é eficiente como nos adultos por causa da imaturidade fisiológica da enzima metabólica álcool desidrogenase. Acredita-se que a produção desta enzima atinja níveis semelhante a dos adultos por volta dos 5 anos de idade. ⁷⁰ Existem relatos de que a concentração de etanol no plasma em crianças que sofreram intoxicação aguda possa ser reduzida mais rapidamente do que em adultos. Possivelmente porque existe uma rota alternativa de metabolização pela catalase. ⁷⁰
<i>Glicerina</i>	A glicerina entra no fígado, é fosforilada e participa da glicólise gerando piruvato ⁷¹
<i>Lactose</i>	É um dissacarídeo de glicose e galactose, absorvida após hidrólise pela lactase intestinal. ²⁸
<i>Polietilenoglicol</i>	Há a oxidação dos grupos de álcool presentes no polietilenoglicol a um

	ácido carboxílico. ⁷²
<i>Polissorbato 80</i>	Metabolizado por hidrólise rápida mediada por carboxilesterase ⁷³
<i>Polivinilpirrolidona</i>	É excretada na forma não metabolizada ⁷⁴
<i>Propilenoglicol</i>	Metabolizado a ácidos láctico e pirúvico e excretado inalterado na urina. Farmacocinética ainda não é bem esclarecida. ²⁹ Acelera o trânsito através do intestino delgado reduzindo a absorção de medicamentos absorvidos no estômago, como a ranitidina e a cimetidina. ⁷⁵ A meia-vida do propilenoglicol é de 10 a 31 horas em neonatos e em adultos a meia-vida é de 2 a 5 horas ⁴⁵ Nos primeiros meses de vida substância atravessa a barreira hematoencefálica. ⁴⁰
<i>Sucrose</i>	É hidrolisada a glicose e frutose no intestino. ²⁸
<i>Amarelo crepúsculo</i>	A quebra em aminas aromáticas (sulfonadas) é devido à redução pelas bactérias intestinais em vez das enzimas hepáticas ⁷⁶
<i>Edetato dissódico dihidratado</i>	Pouco absorvido pelo corpo e quase que totalmente excretado na urina ⁷⁷
<i>Álcool isopropílico</i>	O álcool isopropílico é metabolizado pelo álcool desidrogenase à acetona, a acetona por sua vez é quebrada em acetol e metilglioxal, propilenoglicol, acetato e formato. Dependendo do estado hormonal e das demandas metabólicas, a conversão desses metabólitos menores em glicose e outros produtos do metabolismo intermediário são esperados. ⁷⁸
<i>Acetona</i>	A acetona é metabolizada no fígado por uma variedade de enzimas em acetol e metilglioxal, propilenoglicol, acetato e formato. Dependendo do estado hormonal e das demandas metabólicas, a conversão desses metabólitos menores em glicose e outros produtos do metabolismo intermediário são esperados. ⁷⁸
<i>Etilcelulose</i>	O principal constituinte é a celulose e as enzimas digestivas dos carboidratos não conseguem degradar as ligações beta glicosídicas. Ou seja, é eliminado pelo organismo sem absorção. ⁷⁹
<i>Parafina mineral</i> (óleo mineral)	Resistentes ao metabolismo do fígado, sofrendo biodegradação no trato gastrointestinal ⁸⁰
<i>Acetilcitrato de tributila</i>	Uma parcela é excretada pela urina (59% a 70%) e outra pelas fezes (25% a 36%). O acetilcitrato de tributila foi reduzido à acetil citrato, monobutil citrato, acetil monobutil citrato, dibutil citrato e acetil dibutil citrato. ⁸¹

Cloreto de metileno

Duas vias estão envolvidas na biotransformação, uma via dependente do citocromo P450 saturável e uma via dependente da glutatona transferase (GST). A via GST só se torna importante em concentrações de exposição relativamente altas nas quais a via P450 está saturada. A oxidação pela via P450 (provavelmente P450 2E1) via cloreto de formila finalmente leva à formação de monóxido de carbono (CO) ⁸²

DISCUSSÃO

A vulnerabilidade das crianças aos eventos adversos relacionados a medicamentos é alta, o que se deve às informações extrapoladas do comportamento do fármaco ao corpo em constante desenvolvimento e maturação, ou seja, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao paciente pediátrico. Neste contexto, o monitoramento das reações adversas a medicamentos é uma estratégia que pode prevenir e minimizar os desfechos negativos relacionados à tratamentos em crianças em todos os âmbitos, inclusive na cardiologia.

Na cardiopediatria, duas condições são prevalentes e foram abordadas no presente trabalho: HAS e ICC. Em pacientes portadores de defeitos cardíacos congênitos estruturais decorrentes da ICC, a correção do defeito cardíaco feita por meio de tratamento medicamentos envolve uso de digitálicos, diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina indicados temporariamente para otimizar a condição clínica dos pacientes antes da correção cirúrgica, que geralmente ocorre nas primeiras semanas ou meses de vida, isto é, por um curto período de tempo.⁸² No que diz respeito a HAS, o tratamento de primeira linha consiste em terapia não farmacológica, envolvendo intervenção nutricional e exercícios. Para as crianças que permanecem hipertensas após a mudança de estilo de vida, a intervenção farmacológica é feita, principalmente, com inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos.⁸³

Com relação à terapia medicamentosa, as reações adversas medicamentosas foram classificadas em sérias e as reações tipo A e tipo B. Dentre as reações classificadas como sérias, os distúrbios respiratórios, cardiovasculares e alergias foram os mais recorrentes devido ao mecanismo de ação dessas classes terapêuticas, no entanto, essas reações adversas estão associadas a dosagem em adulto, e muitas vezes não existem evidências clínicas e científicas acerca dessas reações adversas, bem como, do uso desses fármacos no organismo infantil. A falta de ensaios clínicos pediátricos e informações sobre a dosagem em crianças faz com que o uso de muitos medicamentos, especialmente recém-nascidos, não seja recomendado. O uso off-label de medicamentos está associado a um aumento risco de efeitos adversos, particularmente em pacientes com a idade igual ou menor que dois anos. A avaliação dos efeitos farmacológicos em neonatos é dificultada devido ao tempo de desenvolvimento do organismo que é acelerado, resultando em mudanças no metabolismo do fármaco em curtos períodos de tempo, o que dificulta a previsão de dosagens de medicamentos nessa idade.

As reações adversas também foram correlacionadas com os outros componentes da formulação de um medicamento, como os excipientes. Dentre os excipientes avaliados, os que mais apresentaram problemas em relação ao organismo da criança foram etanol, álcool benzílico, álcool isopropílico, acetona e propilenoglicol devido à farmacocinética desses componentes. O propilenoglicol pode atravessar a barreira hematoencefálica, principalmente nos primeiros meses de vida, podendo gerar toxicidade para a criança. No entanto, o etanol, o álcool benzílico, o álcool isopropílico e a acetona não tem metabolismo tão eficiente em pacientes pediátricos devido à imaturidade fisiológica da enzima metabólica álcool desidrogenase, presente no fígado e que é responsável pela eliminação dessas substâncias do organismo.

Em relação aos excipientes, notou-se uma dificuldade em obter informações, já que a maior parte dos artigos clínicos encontrados na pesquisa foi de relatos de casos sobre intoxicação ou suspeita de intoxicação causada pelos excipientes. O aprofundamento dos temas como toxicidade, precaução e contraindicação não foi feito devido à insuficiência de estudos que os correlacionavam com o metabolismo infantil, o que foi um limitante para esta revisão.

A definição de toxicidade potencial para excipientes foi utilizada por não haver comprovação, por meio de estudos clínicos randomizados e controlados, de que os efeitos adversos relatados tenham sido causados pelos excipientes presentes nas formulações. O conceito de contraindicação levou em consideração a mudança fisiológica da criança de acordo com a faixa etária e a precaução foi descrita como uma advertência para o prescritor.

A individualização deste trabalho faz com que seja aplicado o conceito de uso racional de medicamentos onde se preconiza a administração de medicamentos, para o paciente certo, na dose certa, via certa, com o mínimo de efeitos adversos e o máximo de ação farmacológica.

CONCLUSÃO

Nesta revisão foi possível observar as reações adversas dos medicamentos utilizados na cardiopediatria para hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca congênita e classificar os excipientes utilizados nos medicamentos de acordo com a finalidade farmacotécnica, toxicidade, contra indicação e precaução. A busca na literatura científica acerca das reações adversas relacionadas aos fármacos utilizados no tratamento das doenças cardíacas na pediatria foi realizada, o que foi possível a elaboração e o detalhamento de uma relação de efeitos adversos de acordo com cada medicamentos utilizados no tratamento das doenças cardíacas na pediatria e de uma relação de excipientes utilizados em fármacos que compõem o tratamento das doenças cardíacas na pediatria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asante-Korang, A., & Jacobs, J. P. (2016). Big Data and paediatric cardiovascular disease in the era of transparency in healthcare. *Cardiology in the Young*, 26(08), 1597–1602. doi:10.1017/s1047951116001736
2. Souza, Camila Brandão de, et al. "Prevalência de hipertensão em crianças de escolas públicas." *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 30.1 (2017): 42-51.
3. Price, J. F. (2019). Congestive Heart Failure in Children. *Pediatrics in Review*, 40(2), 60–70. doi:10.1542/pir.2016-0168
4. Azeka, Estela, et al. "Insuficiência cardíaca congestiva em crianças: do tratamento farmacológico ao transplante cardíaco." *Revista de Medicina* 87.2 (2008): 99-104.
5. Guzman-Limon, M., & Samuels, J. (2019). Pediatric Hypertension. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 45–57. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.001
6. Price, J. F. (2019). Congestive Heart Failure in Children. *Pediatrics in Review*, 40(2), 60–70. doi:10.1542/pir.2016-0168
7. TEDESCO, Karina Oliveira, and Gustavo Galvão FRANÇA. "Parâmetros Farmacocinéticos E Atenção Farmacêutica Na População Pediátrica." *Revista Acadêmica Oswald Cruz* (2015).
8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, & Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. (2010). Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010.
9. Rouaz, Khadija, et al. "Excipients in the Paediatric Population: A Review." *Pharmaceutics* 13.3 (2021): 387.
10. Salunke, S., Giacoia, G., & Tuleu, C. (2012). The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1—A need assessment study. *International Journal of Pharmaceutics*, 435(2), 101–111. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.004
11. Organização Mundial da Saúde . Glossary of terms used in Pharmacovigilance. [Internet]. 2011 mar. [acesso em 26/03/2015]. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>
12. Guideline, ICH Harmonised. "Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11 (R1)." *POPULATION* 11 (2017): R1.
13. Fonteles, Marta Maria de França, et al. "Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil." *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* 36.4 (2009): 137-144.
14. COMITEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP): Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005 (2005)
15. MEDEIROS-SOUZA, Patricia; MEIRELES, Cinthia Gabriel (org.). Cartilha infantil dos cuidados no tratamento de hipertensão arterial, pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. Brasília: Universidade de Brasília, Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Farmacologia Clínica, 2020. E-book (232 p., il).
16. MOTA, Daniel Marques; VIGO, Álvaro; KUCHENBECKER, Ricardo de Souza. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 35, n. 8, e00148818, 2019 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001005005&lng=en&nrm=iso>. access on 11 May 2021. Epub Aug 22, 2019. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00148818>.

17. World Health Organization (WHO). "Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting." *CPMP/ICH 377* (1995): 95.
18. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, De Glanville H, editors. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. Londres: Chapman & Hall Medical; 1998. p. 40-64.
19. SENA, LAÍS CRISTINA SANTANA, et al. "Excipientes farmacêuticos e seu risco à saúde: uma revisão da literatura." *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* 5.4 (2014).
20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2021. Oslo, 2020.
21. Moretto, Lauro D., and Rosana Mastelaro. "Manual das Denominações Comuns Brasileiras." *São Paulo: SINDUSFARMA* (2013).
22. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>>
23. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
24. European Paediatrics Formulation Initiative. Disponível em: <<http://www.eupfi.org/>>
25. Pubchem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>
26. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em:<www.anvisa.gov.br/legis>
27. FERREIRA, F. et al. Potential high-risk drug-drug interactions among elderly outpatients with dementia: a cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Aging*, v. 9, n. 1, p. 21-5, 2015.
28. Pawar S, Kumar A. Issues in the Formulation of Drugs for Oral Use in Children. *Pediatr Drugs*. 2002; 4(6):371-79.
29. Nahata MC. Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(6):F392-3.
30. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res*. 2011;63(5):362-5.
31. Hall CM, Milligan DW, Berrington J. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F184.
32. What are excipients doing in medicinal products? *Drug Ther Bull*. 2009;47(7):81-4.
33. Sims-McCallum RP. Adverse reaction caused by excipients in mercaptopurine tablets. *Ann Pharmacother*. 2007;41(9):1548.
34. Mumoli N, Cei M, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A. Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *QJM*. 2011;104(8):709-10.
35. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(4):499-502.
36. King JR, Kimberlin DW, Aldrovandi GM, Acosta EP. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1115-33.
37. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE N° 1 de 25 de janeiro de 2002 Mantém a proibição da presença de etanol em todos os produtos fortificantes, estimulantes de apetite e crescimento, e complementos de ferro conforme disposto na Resolução RE n°543/01 e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília DF, 28 de janeiro de 2002*.
38. Topical tacrolimus plus oral alcohol: skin irritation. *Prescrire Int*. 2007;16(92):249.

39. Osterberg RE, See NA. Toxicity of excipients-a Food and Drug Administration perspective. *Int J Toxicol*. 2003;22(5):377-80.
40. Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(1):37-45.
41. Aksahin A, Colak D, Altinbas M. Etoposide? Or polysorbate-80? *Indian J Cancer*. 2011;48(2):272-3.
42. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10(3):317-20.
43. Michavila-Gomez AV, Moreno-Palanques MA, Ferrer-Vazquez M, Ferriols-Leisart R, Bartolomé B. Anaphylactic reaction to povidone secondary to drug ingestion in a young child. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):259-61.
44. Nahata MC, Allen LV. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008;30(11):2112-9.
45. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-9.
46. Pairaudeau PW, Wilson RG, Hall MA, Milne M. Inhalation of baby powder: na unappreciated fazar. *BMJ* 1991, 302: 1200-1
47. Girón-Vallejo O, López-Gutiérrez JC, Fernández-Pineda I, Méndez NA, Ruiz Jiménez JI. Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(6):672-3.
48. Balbani AP, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(3):400-6.
49. Pereira G. *Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar*. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011.
50. Burdock, G. A. (2007). Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient. *Food and Chemical Toxicology*, 45(12), 2341–2351. doi:10.1016/j.fct.2007.07.011
51. Soga F, Izawa K, Inoue T, Katoh N, Kishimoto S, Contact dermatitis due to disodium ethylenediamine tetraacetic acid in cosmetics and shampoo, *Contact Dermatitis*, 2003, 49(2), 105-105
52. Baxter AJ, Krenzelok EP, Pediatric fatality secondary to EDTA chelation, *Clinical Toxicology*, 2008, 46(10), 1083-1084
53. Hsu TY, Lin CC, Lee MD, Chang BP, Tsai JD, Titanium dioxide in toothpaste causing yellow nail syndrome, *Pediatrics*, 2017, 139(1), e1-e5
54. Opdyke, D.L.J, Ethyl cellulose, *Food Cosmetic Toxicology*, 1981, 19(Unspecified), 97-116
55. Mebert, A. M., Baglolle, C. J., Desimone, M. F., & Maysinger, D. (2017). Nanoengineered silica: Properties, applications and toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 109, 753–770. doi:10.1016/j.fct.2017.05.054
56. Yang, X., Andersen, J., Dinovi, M., & Veerabhadra, M. Magnesium stearate. *of certain food additives and contaminants*, 37.
57. Annex to the European Commission guideline on ‘Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use’ (SANTE-2017-11668). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf
58. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Methylene chloride toxicity. *Am Fam Physician*. 1993 Apr;47(5):1159-66. PMID: 8465711.

59. Johnson Jr, Wilburn. "Final report on the safety assessment of acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, acetyl trihexyl citrate, and acetyl trioctyl citrate." *International journal of toxicology* 21 (2002): 1-17.
60. Poon, R., Lecavalier, P., Chan, P., Viau, C., Håkansson, H., Chu, I., & Valli, V. E. (1995). Subchronic toxicity of a medium-chain chlorinated paraffin in the rat. *Journal of Applied Toxicology*, 15(6), 455–463. doi:10.1002/jat.2550150607
61. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 3776, Isopropyl alcohol. Retrieved May 7, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isopropyl-alcohol>.
62. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 180, Acetone. Retrieved May 7, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetone>.
63. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 24928, Calcium sulfate dihydrate. Retrieved May 7, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcium-sulfate-dihydrate>.
64. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 11199, Polyvinyl alcohol. Retrieved May 12, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyvinyl-alcohol>.
65. <https://www.federalregister.gov/documents/2002/01/17/02-1247/sodium-starch-glycolate-proposed-exemption-from-the-requirement-of-a-tolerance>
66. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 11029, Magnesium carbonate. Retrieved May 7, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-carbonate>.
67. Blood: Change in clotting factors; Blood: Changes in serum composition (e.g. TP, bilirubin, cholesterol); Biochemical: Metabolism (intermediary): Lipids including transport
68. Englyst, K. N., & Englyst, H. N. (2005). Carbohydrate bioavailability. *British Journal of Nutrition*, 94(01), 1. doi:10.1079/bjn20051457
69. Nsor-Atindana, J., Chen, M., Goff, H. D., Zhong, F., Sharif, H. R., & Li, Y. (2017). Functionality and nutritional aspects of microcrystalline cellulose in food. *Carbohydrate Polymers*, 172, 159–174. doi:10.1016/j.carbpol.2017.04.021
70. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):499-502.
71. Guasch-Ferré, Marta et al. "Glycolysis/gluconeogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes." *The American journal of clinical nutrition* vol. 111,4 (2020): 835-844. doi:10.1093/ajcn/nqaa016
72. Webster, R., Didier, E., Harris, P., Siegel, N., Stadler, J., Tilbury, L., & Smith, D. (2006). PEGylated Proteins: Evaluation of Their Safety in the Absence of Definitive Metabolism Studies. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(1), 9–16. doi:10.1124/dmd.106.012419
73. Schwartzberg, L. S., & Navari, R. M. (2018). Safety of Polysorbate 80 in the Oncology Setting. *Advances in Therapy*, 35(6), 754–767. doi:10.1007/s12325-018-0707-z
74. Buchsel, P. C., & Murphy, P. J. (2008). Polyvinylpyrrolidone–sodium hyaluronate gel (Gelclair®): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 4(11), 1449–1454. doi:10.1517/17425255.4.11.1449
75. Basit AW, Podzeck F, Newton JM, Waddington WA, EII PJ, Lacey LF. Influence of polyethylene glycol 400 on the gastrointestinal absorption of ranitidine. *Pharm Res* 2002; 19(9):1368-74.

76. (2009). Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive. *EFSA Journal*, 7(11), 1330. doi:10.2903/j.efsa.2009.1330
77. Heimbach, J., et al. "Safety assessment of iron EDTA [sodium iron (Fe³⁺) ethylenediaminetetraacetic acid]: summary of toxicological, fortification and exposure data." *Food and chemical toxicology* 38.1 (2000): 99-111.
78. Slaughter, R. J., Mason, R. W., Beasley, D. M. G., Vale, J. A., & Schep, L. J. (2014). Isopropanol poisoning. *Clinical Toxicology*, 52(5), 470–478. doi:10.3109/15563650.2014.914527
79. Nsor-Atindana, J., Chen, M., Goff, H. D., Zhong, F., Sharif, H. R., & Li, Y. (2017). Functionality and nutritional aspects of microcrystalline cellulose in food. *Carbohydrate Polymers*, 172, 159–174. doi:10.1016/j.carbpol.2017.04.021
80. Dong, Z., Li, T., Wan, Y., Sun, Y., & Hu, J. (2019). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Chlorinated Paraffins in Rat and Human: Importance of Biliary Excretion. *Environmental Science & Technology*. doi:10.1021/acs.est.9b03991
81. Peter Martinus Jozef Bos, Marco Jacob Zeilmaker, Jan Cornelis Henri van Eijkeren, Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Setting Acute Exposure Guideline Levels for Methylene Chloride, *Toxicological Sciences*, Volume 91, Issue 2, June 2006, Pages 576–585, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj176>
82. Azeka, Estela, et al. "Insuficiência cardíaca congestiva em crianças: do tratamento farmacológico ao transplante cardíaco." *Revista de Medicina* 87.2 (2008): 99-104.
83. Guzman-Limon, M., & Samuels, J. (2019). Pediatric Hypertension. *Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 45–57. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.001