

Maria João Martins Mayer Raposo

**Abordagem farmacológica em Neonatologia:
Órfãos terapêuticos**

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Dinah Duarte

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2017

Maria João Martins Mayer Raposo

**Abordagem farmacológica em Neonatologia:
Órfãos terapêuticos**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 14 de setembro de 2017, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 230/2017, de 3 de julho de 2017, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof.^a Dulce Santos

Arguente:

Prof.^a Doutora Ana Sofia Fernandes

Vogal:

Prof.^a Dr.^a Ana Mirco

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Dinah Duarte

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2017

Epígrafe

O progresso técnico
deixará apenas um problema:
a fragilidade da natureza humana.

Karl Kraus

Dedicatória

Aos meus pais, Domitília e Fernando,
à minha irmã Mariana,
e ao António.

Agradecimentos

Agradeço todo o apoio, disponibilidade e simpatia que caracterizam a Professora Dinah Duarte, ficarei para sempre com memória da sua presença determinante na concretização desta dissertação.

Agradeço aos meus pais pelo sacrifício ao longo destes anos e apoio em todos os momentos de maior dificuldade.

Agradeço às minhas colegas que acompanharam estes anos de estudo, trabalho e confraternidade.

Agradeço à Universidade Lusófona por proporcionar as condições e momentos de aprendizagem com professores excepcionais.

Resumo

Os recém-nascidos são uma população com características específicas e necessidades terapêuticas especiais. Este grupo populacional, por ser de risco, não é submetido a estudos clínicos para o uso de fármacos, é frequentemente referenciado como “órfãos terapêuticos”. Para terapêuticas farmacológicas para recém-nascidos, muitos fármacos são adaptados para recém-nascidos por extrapolação de dose baseada no peso do recém-nascido. Esta problemática tem sido discutida por grupos internacionais, na Europa e nos Estados Unidos, que pretendem ver aprovadas terapêuticas específicas para recém-nascidos, bem como diminuir os seus efeitos adversos e aumentar o efeito terapêutico, de forma a instituir uma farmacoterapia individualizada e mais segura, na formulação adequada.

O objetivo desta dissertação é analisar se as reais necessidades terapêuticas dos recém-nascidos estão a ser consideradas nos medicamentos aprovados na União Europeia. Para tal realizou-se uma análise retrospectiva da informação para recém-nascidos veiculada pelas fontes regulamentares de informação (Resumo das Características do medicamento – RCM -, Folheto Informativo - FI - e Relatório Público de Avaliação - EPAR), publicadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), para todos os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Algumas das principais áreas de necessidade de atuação são as infeções, convulsões e displasia bronco pulmonar. Após o estudo aqui apresentado, foi concluído que os medicamentos aprovados na União Europeia para recém-nascidos não estão de acordo com as maiores necessidades terapêuticas analisadas.

Abstract

The newborns are a population with specific characteristics and special therapeutic needs. This population group that, by being risky is not submitted to clinical studies for drug use and is frequently referenced as “Therapeutic orphans”. For pharmacological therapies, many drugs are adapted for newborns by extrapolation of the dose based on the weight of the newborn. This problematic has been discussed by international groups in Europe and in the United States, that want the therapeutics for newborns to be approved, as well as decrease the side effects and increase the therapeutic effect in order to institute for a more individualized and safer pharmacotherapy, on a proper formulation. The goal of this dissertation is to analyze if the real therapeutic needs of the newborn are being considered in the drugs approved by the European Union. Therefore, a retrospective analysis of the information in newborn was made, conveyed by the regulatory sources of information (Summary of product characteristics – RCM-, Information flyer- FI- and Public evaluation report – EPAR), published by European Medicines Agency (EMA), for all the drugs approved by the centralized authorization procedure for placing on the market (AIM).

Some of the main areas that need some kind of action are infections, convulsions, and broncho pulmonary dysplasia. According to the present study, it can be concluded that the drugs for newborn approved by the European Union are not in conformity with the biggest therapeutic needs analysed.

Abreviaturas/Siglas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code

BHE: Barreira Hemato Encefálica

CHMP: Committe for Human Medicines

DBP: Displasia Bronco-pulmonar

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EPAR: Relatório Público de Avaliação

FDA: Food's and Drugs Administration

FI: Folheto Informativo

FRC: Função da capacidade residual

HbF: Hemoglobina Fetal

INC: Critical Path Institute

NIH: Nacional Institutes of Health

PEEP: Pressão expiratória final positiva

PMDA:Pharmaceutical and Medical Devices Agency

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SNC: Sistema Nervoso Central

TFG: Taxa Filtração Glomerular

OMS: Organização Mundial de Saúde

Índice Geral

Epígrafe	2
Dedicatória	3
Agradecimentos.....	4
Resumo.....	5
Abstract	6
Abreviaturas/Siglas	7
1 Introdução.....	12
1.1 Sistemas fisiológicos no recém-nascido.....	12
1.1.1 Sistema respiratório.....	13
1.1.2 Sistema cardiovascular.....	15
1.1.3 Sistema termorregulador	16
1.1.4 Sistema nervoso.....	17
1.1.5 Sistema hepático e citocromos	18
1.1.6 Sistema renal	19
1.2 Órfãos terapêuticos.....	21
1.3 EMA, FDA e consórcio INC.....	24
2 Causa de morte em crianças e recém-nascidos.....	26
2.1 Indicação das causas de morte em recém-nascidos.....	26
2.2 Descrição das causas de morte em recém-nascidos	27
3 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para recém-nascidos	29
3.1 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, para patologias do sistema nervoso	29
3.2 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho respiratório	32

3.3	Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho Digestivo e metabolismo.....	34
3.4	Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado anti-infecciosos gerais de uso sistémico	41
4	Conclusão	46
5	Bibliografia.....	48

Índice de Figuras

Figura 1- Desenvolvimento dos principais citocromos P450.....	18
Figura 2- Concentração de creatinina plasmática nas primeiras semanas de vida (μmol/l)	20
Figura 3- Totais anuais de pesquisa no portal PubMed de conceitos relacionados com recém-nascidos e terapia farmacológica, entre os seguintes anos 1975-2010.....	22
Figura 4- Grupos que formam o consórcio,.....	25
Figura 5- Causas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade, 2015.	26
Figura 6- Resultados em percentagem de fármacos para o SNC indicado para Adultos, Pediatria (>1mês), e Recém-nascidos.....	30
Figura 7- Resultados em percentagem de fármacos para o sistema respiratório indicado para Adultos, Pediatria(>1 mês), e Recém-nascidos.	32
Figura 8- Resultados em percentagem de fármacos para o aparelho digestivo e metabolismo indicado para Adultos, Pediatria(> 1 mês), e Recém-nascidos.....	34
Figura 9– Resultados em percentagem de fármacos anti-infecciosos gerais de uso sistémico indicado para Adultos, Pediatria(> 1 mês), e Recém-nascidos.	41

Índice Tabelas

Tabela 1- Função pulmonar normal.....	13
Tabela 2- Transição das características pulmonares.....	14
Tabela 3- Transição das características cardiovasculares.....	15
Tabela 4- Função cardíaca normal,.....	16
Tabela 5-Medidas para impedir perda de calor pelo recém-nascido,	17
Tabela 6- Dificuldades no estudo clínico em recém-nascidos	23
Tabela 7– Descrição dos medicamentos com indicação em recém-nascidos, aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho digestivo e metabolismo.	35
Tabela 8- Descrição dos medicamentos com indicação em recém-nascidos, aprovados pelo procedimento centralizado para anti-infecciosos gerais de uso sistémico.	42

1 Introdução

1.1 Sistemas fisiológicos no recém-nascido

É definido como recém-nascido um ser vivo no período entre o nascimento e os 28 dias de vida ou 44 semanas após a concepção. O recém-nascido apresenta características fisiológicas que podem ter alterações diárias e que dificultam as decisões terapêuticas. É necessário um conhecimento específico da fisiologia do recém-nascido para existir uma correta adaptação da posologia às suas necessidades terapêuticas.

As diferenças fisiológicas, após o nascimento, são imediatas no sistema cardiovascular e respiratório, enquanto nos sistemas hepático, hematológico e renal são de progressão lenta.

É necessário uma alteração de um ser vivo, para viver por si só, sem depender da mãe, para uma adaptação ao oxigénio e aos nutrientes. Esta transição requer uma interação complexa entre os vários sistemas fisiológicos: sistema respiratório, cardiovascular, termorregulador, nervoso, renal e hepático. Estas alterações serão abordadas nos próximos capítulos.

1.1.1 Sistema respiratório

O desenvolvimento dos pulmões é feito a partir da 3ª semana de gestação. Após o nascimento ocorre a continuação do desenvolvimento alveolar até aos 5-6 anos de idade.

Na tabela 1 estão descritas as diferenças entre prematuro, recém-nascido e adulto em relação às características pulmonares.

Tabela 1- Função pulmonar normal
adaptado de artigo Sharma et al, 2014

	Prematuro	Recém-nascido de termo	Adulto
Capacidade pulmonar total (ml/kg)	55-70	55-70	80-85
Volume corrente (ml/kg)	5-7	5-7	7
Função capacidade residual (ml/kg)	20-25	27-30	30
Capacidade vital (ml/kg)	35-40	35-40	60
Frequência respiratória (Respirações/min)	30-50	30-50	12-16
Ventilação alveolar (ml/kg/min)		100-150	60

As primeiras adaptações fisiológicas do recém-nascido no sistema respiratório são as seguintes:

- Após nascimento e corte do cordão umbilical, a concentração de oxigénio diminui e aumenta a concentração de dióxido de carbono, o que estimula os quimiorreceptores na aorta e carótida para ativação do sistema respiratório e início da respiração.
- A compressão do peito através do parto vaginal permite a saída do fluido que circula nos pulmões durante a fase fetal.

O peito do recém-nascido expande e gera uma pressão negativa que permite a entrada de ar nos pulmões.

Na primeira respiração existe a transição da função pulmonar no feto, através de líquido pulmonar, para a função pulmonar de trocas gasosas com o ar. As primeiras

respirações dão origem a uma grande pressão inspiratória negativa que facilita a expansão do pulmão e assim combate a resistência das vias aéreas bem como a inércia do fluido e tensão entre o ar e o fluido nos alvéolos. A tensão alveolar é reduzida através da produção do surfactante pulmonar o que facilita a expansão pulmonar. A expansão pulmonar e o aumento do oxigénio alveolar reduzem a resistência vascular pulmonar e aumentam o fluxo sanguíneo, desencadeando transformações cardiovasculares.

Nos mecanismos do pulmão do recém-nascido existe um desequilíbrio entre a rigidez da parede torácica e a elasticidade das fibras dos pulmões.

A função da parede torácica é importante, pois confere suporte aos pulmões que contém fibras elásticas imaturas, as quais facilitam o colapso das vias aéreas. Estes dois fatores podem levar ao excesso da função da capacidade residual (FRC). Para contrariar este acontecimento, os recém-nascidos produzem pressão expiratória final positiva (PEEP), através de uma resistência das vias aéreas nasais e do fecho parcial das cordas vocais.(Sharma, Ford, & Calvert, 2014)(Polin & Fox, n.d.)(Van Vonderen et al., 2014)

Os acontecimentos que acompanham a transição das características pulmonares a partir do estado fetal são apresentados na tabela 2.

Tabela 2- Transição das características pulmonares

adaptado Sharma et al, 2014

Estado fetal	Após nascimento	Fatores associados
<ul style="list-style-type: none">• Resistência vascular pulmonar alta• Aumento da pressão no ventrículo direito e artérias pulmonares	<ul style="list-style-type: none">• Resistência vascular pulmonar baixa• Diminuição da pressão no ventrículo e artérias pulmonares	<ul style="list-style-type: none">• Expansão do pulmão fetal através do ar

1.1.2 Sistema cardiovascular

A nível cardiovascular, a principal alteração entre o estado fetal e o nascimento é o aumento do débito cardíaco, com transição da circulação fetal para a circulação semelhante à do adulto. Esta alteração do débito cardíaco é necessária para o aumento do metabolismo basal, da respiração e da termogénese.

Após o nascimento, o débito do ventrículo direito iguala o do ventrículo esquerdo, enquanto no estado fetal próximo do nascimento o ventrículo direito tem 2/3 da função do débito cardíaco. O débito cardíaco duplica após o nascimento para 400ml/kg/minuto, o que também ocorre no aumento do consumo de oxigénio. Os órgãos que recebem o fluxo sanguíneo após o nascimento são o pulmão, o coração e o rim, bem como o trato gastrointestinal.

O controlo da pressão arterial e da função cardiovascular são suportados pelo aumento de cortisol e hormonas tais como catecolaminas, hormonas do sistema Renina-angiotensina, vasopressina e hormona tiroideia.(Sharma et al., 2014)(Manuscript, 2013)

Na tabela 3, podemos observar a transição das características cardiovasculares desde o estado fetal e na Tabela 4 são apresentados os diferentes aspetos da função cardíaca normal.

Tabela 3- Transição das características cardiovasculares
adaptado Sharma et al, 2014

Local de alterações	Estado fetal	Após nascimento	Fatores associados
Sistema circulatório	Baixas pressões no átrio esquerdo, ventrículo e aorta	Aumento da pressão no átrio esquerdo, ventrículo e aorta	Perda do fluxo da placenta

Tabela 4- Função cardíaca normal,
adaptado Sharma et al, 2014

	Recém-nascido de termo	2 anos	Adulto
Frequência cardíaca (batimentos/min)	120-160	75-115	70-90
Pressão arterial sistólica (mmHg)	60	95	120
Pressão arterial diastólica (mmHg)	35	60	80
Débito cardíaco (ml/kg/minuto)	200	100	70
Volume sanguíneo circulatório (ml/kg)	90	80	70
Hemoglobina (g/dl)	16-18	10.5-13.5	12-17

A pressão arterial sistólica e diastólica sobe para 70/40 mmHg no fim da primeira semana de vida e para 90/50 mmHg aos 6 meses, através do controlo e maturação do sistema nervoso simpático.

1.1.3 Sistema termorregulador

Nos recém-nascidos existe maior perda de calor e conseqüente hipotermia, principalmente nos recém-nascidos prematuros. No recém-nascido a área de superfície corporal é 2,5-3 vezes maior do que no adulto, em comparação com o peso corporal, o que aumenta a perda de calor. Este facto é incrementado pela menor capacidade de isolamento térmico (menos tecido subcutâneo) e de gerar respostas como tremer para produzir calor, o que faz com que exista maior risco de hipotermia até aos 3 meses de idade.

As medidas para impedir perda de calor pelo recém-nascido são referenciadas na tabela 5, de acordo com a distribuição percentual pelas causas de perda de calor.

Tabela 5-Medidas para impedir perda de calor pelo recém-nascido,
adaptado Sharma et al, 2014

Perda de calor	Medidas para diminuir
Radiação (34%)	Aumento da temperatura ambiente do espaço
Convecção (34%)	Aquecimento do ar circulante e diminuição da velocidade do ar perto da pele do recém-nascido
Evaporação (24%)	Aumento da humidade do ar e diminuição do ar perto da pele do recém-nascido
Condução (3%)	

1.1.4 Sistema nervoso

O sistema nervoso do recém-nascido é imaturo, ocupa 10% do seu peso corporal e está em desenvolvimento até 1 ano de idade.

A Barreira Hemato Encefálica (BHE) também é imatura e a sua permeabilidade é aumentada a moléculas lipossolúveis, tais como fármacos anestésicos. O desenvolvimento da BHE e a sua maturação total é alcançada aos 6 meses. A autorregulação cerebral é totalmente desenvolvida num recém-nascido de termo, com uma perfusão cerebral e uma pressão arterial de 30 mmHg, refletindo as baixas pressões sanguíneas nos recém-nascidos. As respostas do organismo do recém-nascido estão melhor adaptadas à hipertensão do que à hipotensão devido à predominância do sistema parassimpático, o que leva também à ocorrência de bradicardia e vasodilatação. As vias nociceptivas estão desenvolvidas a partir das 24-28 semanas de gestação, mas necessitam de maturação durante o 1º mês de vida. Os recém-nascidos que são submetidos a intubação naso gástrica podem ter a pressão arterial aumentada (até 57mmHg) e a pressão intracraniana acrescida.

1.1.5 Sistema hepático e citocromos

A maior parte dos sistemas enzimáticos estão presentes nos recém-nascidos, mas encontram-se na forma inativa aquando do nascimento e tornam-se totalmente ativos após os 3 meses de idade.

A bilirrubina está totalmente ativa num recém-nascido com 2 semanas. Os níveis de bilirrubina não conjugada aumentam durante as primeiras 48 horas de vida, devido à grande quebra de HbF (hemoglobina fetal), à fraca capacidade de conjugação decorrente da imaturidade hepática do recém-nascido. Após as 2 semanas de vida, os níveis de bilirrubina aumentam gradualmente até valores normais.

As principais reações metabólicas de fármacos são de fase I e ocorrem através de mediadores enzimáticos presentes no fígado. Os citocromos são um grupo de mediadores formados por várias hemoproteínas, o citocromo principal é o CYP 450. As isoformas do citocromo P450 vão evoluindo e têm expressões diferentes ao longo do desenvolvimento do recém-nascido. A expressão do CYP2E1 e do CYP2D6 começa a subir no nascimento, do CYP3A4, 2C9 e 2C19 começa durante as primeiras semanas de vida, e o CYP1A2 é o ultimo a ser desenvolvido e tem expressão entre o 1º e o 3º mês de vida. A figura 1 é referente às diferentes expressões das isoformas do CYP450 e ao seu desenvolvimento ao longo das semanas de vida. (Lu, Rosenbaum, & Island, 2014)

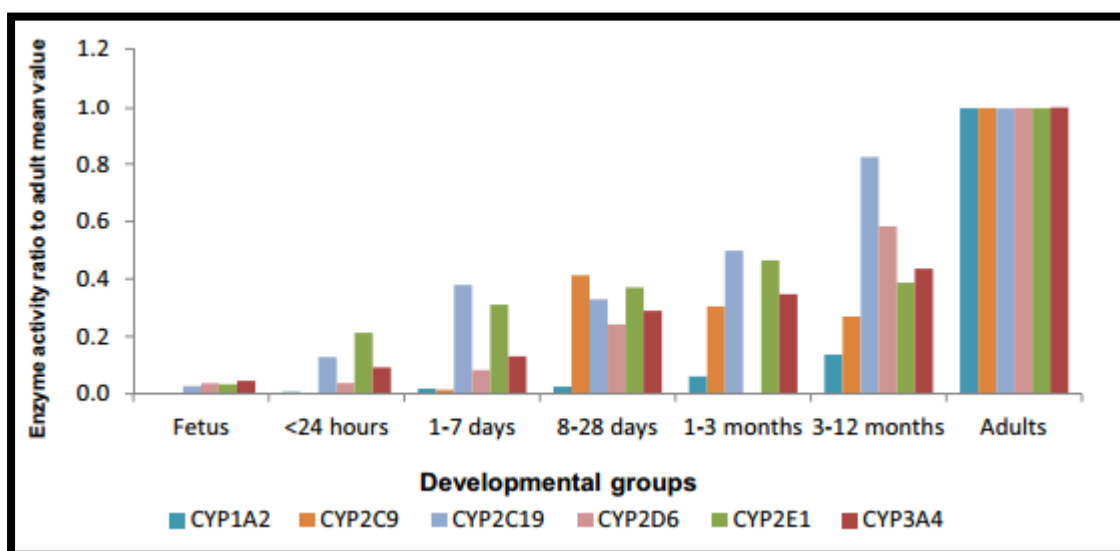


Figura 1- Desenvolvimento dos principais citocromos P450

Fonte: Artigo “Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations” a 2 de Maio de 2017. (Lu et al., 2014)

1.1.6 Sistema renal

A capacidade de eliminação renal aumenta nas 2 primeiras semanas de vida e atinge a sua capacidade total, como o adulto, no final da infância. No nascimento, a reabsorção e secreção tubular são imaturas, cerca de 20-30% do valor adulto, e só atingem a maturidade após os 6 meses de vida.

O glomérulo e os nefrónios estão pouco desenvolvidos, o que leva a uma taxa de filtração glomerular (TFG) baixa, em comparação com o adulto.

A capacidade de concentração renal no recém-nascido é de 600mOSm/Kg, sendo que no adulto o valor é cerca do dobro (1200-1400mOsm/Kg). A TFG às 41 semanas pós-conceção é 1.5mL/Kg/minuto e no adulto é de 2mL/Kg/minuto. A limitação do recém-nascido para concentrar a urina e a baixa TFG pode levar à desidratação e sobrecarga de fluidos no recém-nascido.

A imaturidade renal está relacionada com a formação de vitamina D e a concentração de cálcio. O recém-nascido necessita de grandes concentrações de cálcio e fosfatos para a formação de ossos e para o crescimento. O efeito da hormona paratiroide na perda de fosfatos é diminuída no rim do recém-nascido, o que permite valores adequados para o seu crescimento.

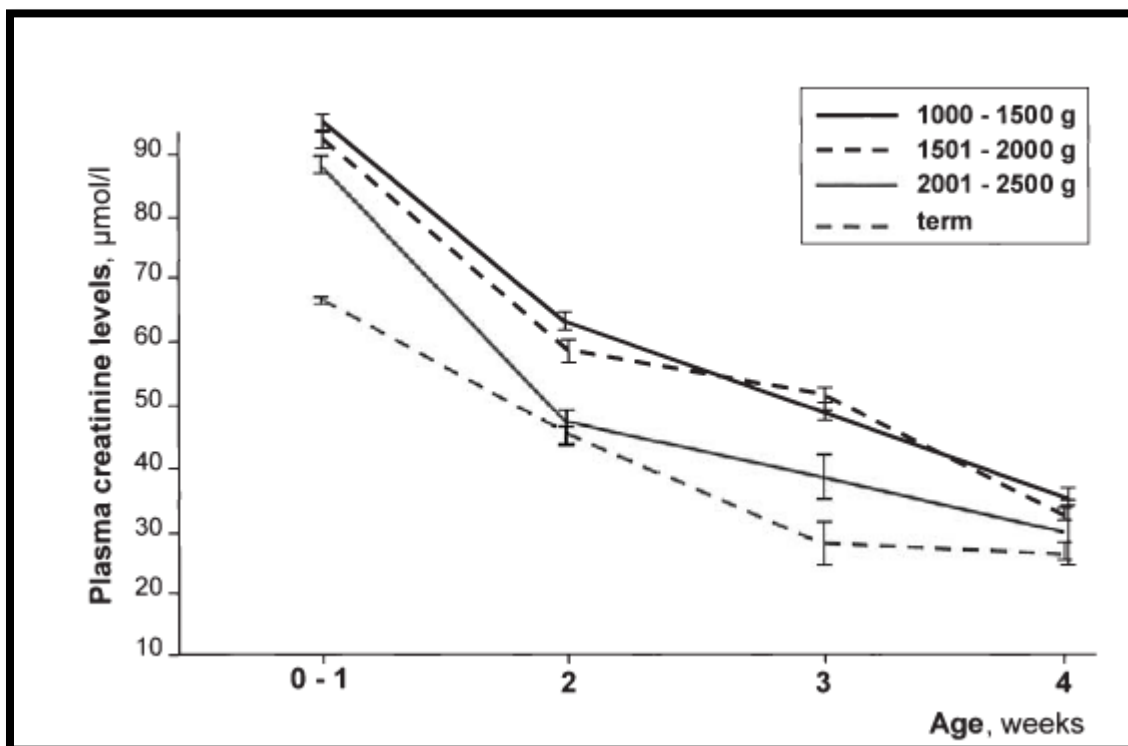


Figura 2- Concentração de creatinina plasmática nas primeiras semanas de vida (µmol/l)

Fonte: Livro “Fetal and Neonatal Physiology”, a 3 de Maio de 2017 (Polin & Fox, n.d.)

A creatinina é um fator que avalia a TFG, sendo que a sua concentração plasmática diminui durante as primeiras semanas de vida, quer para os recém-nascidos de termo, quer para os prematuros com diferentes pesos corporais, como é possível verificar na Figura 1.

Recém-nascidos com peso de 2500g ou menos apresentam maior concentração de creatinina na primeira semana de vida, mas, tal como os recém-nascidos de peso superior a 2500g, os níveis diminuem com o decorrer das semanas de vida e com o desenvolvimento.

1.2 Órfãos terapêuticos

Os órfãos terapêuticos são um grupo populacional específico que, por ser de risco, não é submetido a estudos clínicos para o uso de fármacos. Assim sendo, para certas patologias, não há estudos clínicos que permitam a indicação posológica que sustente o conhecimento dos riscos e benefícios. Atualmente, a maior parte do uso de fármacos em recém-nascidos é feito através do reajuste da indicação para adulto. Por falta de estudo clínico, existem lacunas na indicação farmacológica para recém-nascidos, o que os torna órfãos terapêuticos.

Os ajustes posológicos para recém-nascidos são feitos através da extrapolação das doses das indicações terapêuticas em adulto, por correlação de peso/idade. Estes ajustes podem ser um risco, pois tanto podem ser tóxicos como pouco eficazes e não produzirem o efeito pretendido. Desta forma, podemos estar a pôr em risco a vida do doente em causa. (Anker, 2016)

Presentemente, existe uma maior procura e consciencialização sobre este tema, como se pode comprovar pela Figura 3, onde é visível um crescimento anual na pesquisa no portal PubMed, nos seguintes conceitos “recém-nascido” combinado com “farmacoterapia”, “farmacocinética” e “fármaco”.

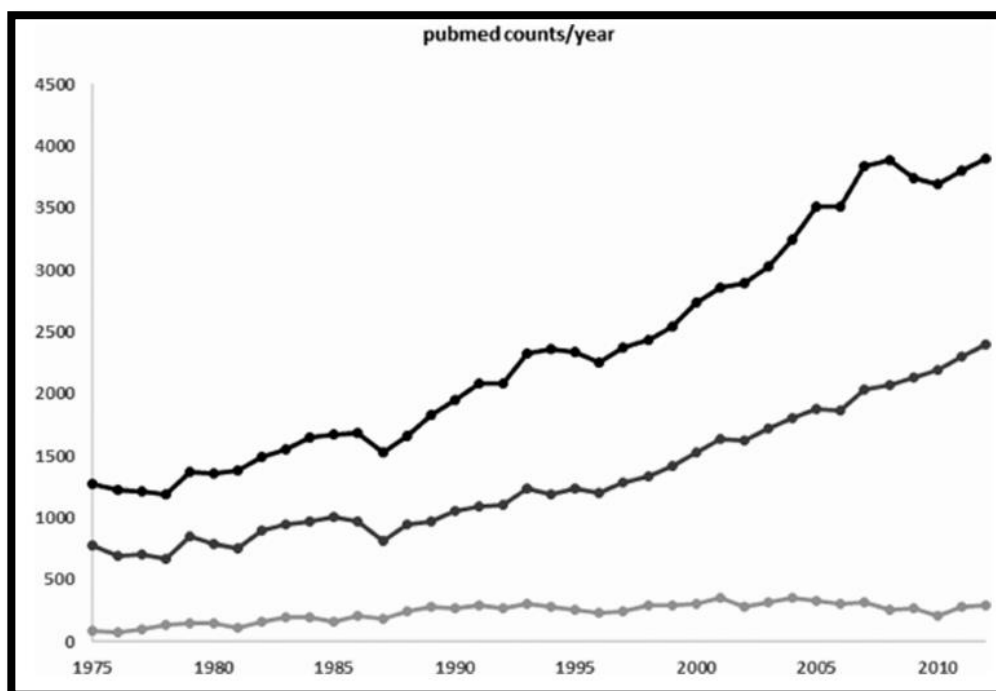


Figura 3- Totais anuais de pesquisa no portal PubMed de conceitos relacionados com recém-nascidos e terapia farmacológica, entre os seguintes anos 1975-2010.

Linha preta – “ recém-nascidos e fármacos”

Linha cinzenta escura – “ recém-nascidos e farmacoterapia”

Linha cinzenta clara – “recém-nascidos e farmacocinética”

Fonte: Artigo “Neonatal Drug Therapy: The First Frontier of Therapeutics for Children” K Allegaert and J van den Anker, a 21 de Abril de 2017

Algumas das dificuldades e razões que impedem o desenvolvimento de ensaios clínicos na população recém-nascida encontram-se descritas na tabela 6:

Tabela 6- Dificuldades no estudo clínico em recém-nascidos

adaptado K Allegaert and J van den Anker, 2016

Dificuldades em relação aos estudos clínicos	Dificuldades Farmacocinéticas/Farmacodinâmicas
Ética, consentimento parental	Amostra pequena, técnicas analíticas específicas
Estudo em si (investigadores, estratégia)	Modelo Farmacocinético populacional insuficiente para o desenho de estratégia de investigação e extrapolação incorreta
Estratégia de recrutamento, colaboração de várias entidades	Extensa variabilidade farmacocinética/farmacodinâmica
Possibilidade de resultados negativos e percepção da população	Robustez e relevância da farmacodinamia na eficácia
Considerar adultos e/ou outras populações em primeiro lugar na investigação	Formulações pediátricas adaptadas com estabilidade e compatibilidade
Desenvolvimento de fármacos em recém-nascidos é uma necessidade/obrigação e não uma oportunidade	Segurança, como tratar os efeitos adversos graves numa população com elevada morbidade

1.3 EMA, FDA e consórcio INC

No sentido de procurar soluções para a terapêutica na população recém-nascida, e para que esta não seja considerada como órfãos terapêuticos, a EMA¹, em conjunto com a FDA², criaram um consórcio que se baseia na aplicação da ciência regulamentar aos recém-nascidos. O consórcio denominado INC (International Neonatal Consortium) Critical Path Institute tenta estabelecer prioridades e colaborações para o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos em recém-nascidos que sejam seguros e eficazes.

Na Figura 4 são indicados os membros e entidades que constituem este consórcio.

Na primeira reunião do consórcio, realizada em maio de 2015, foram analisadas, discutidas e definidas em conjunto as principais prioridades na terapêutica em recém-nascidos.

A conclusão mostrou que as principais patologias onde é necessária a aplicação de protocolos e desenvolvimento de terapêutica são: convulsões, displasia bronco-pulmonar e síndrome de abstinência recém-nascido. (Mccune, 2015)

As convulsões em recém-nascidos caracterizam-se por alterações das funções neurológicas que podem ou não estar relacionadas com casos de epilepsia. Uma vez que a deteção dos sinais não é inequívoca, torna-se difícil o diagnóstico. Em vez de crises generalizadas, como no adulto, o recém-nascido apresenta alterações comportamentais como movimentos oculares irregulares, apneia e movimentos não comuns dos membros. O desenvolvimento imaturo do sistema neurológico e anatómico cerebral permite uma maior ocorrência destes episódios nos recém-nascidos. (Tharp, 2002)

A displasia bronco-pulmonar (DBP) provoca inflamação e lesão pulmonar devido a prematuridade, a infeções e ao uso de oxigénio suplementar. A DBP é a principal causa de doença pulmonar crónica em lactentes e tem um elevado grau de mortalidade e alterações no desenvolvimento psicomotor. (Monte, Vicente, Silva, Miyoshi, & Rozov, 2005)

¹ EMA: Agência Europeia do Medicamento, descentralizada da EU (União Europeia), especializada na evolução científica, supervisão e segurança de medicamentos na União europeia.

² FDA: Food and Drugs Administration, regula além de outros departamentos, os medicamentos de uso humano nos Estados Unidos.

A síndrome de abstinência no recém-nascido é caracterizada por desregulação dos sistemas nervoso central, autónomo e gastrointestinal. Estas alterações nos sistemas ocorrem em recém-nascidos de mães dependentes de opiáceos, os quais se tornam também dependentes dessas substâncias devido à circulação materno-fetal.(Manuscript, 2014)



Figura 4- Grupos que formam o consórcio,

Adaptado INC 2016, a 21 Abril 2017

2 Causa de morte em crianças e recém-nascidos

2.1 Indicação das causas de morte em recém-nascidos

Anualmente, nascem no mundo 130 milhões de crianças e cerca de 4 milhões morre nos primeiros 28 dias, cerca de três quartos na primeira semana e um quarto nas primeiras 24 horas. Da ocorrência de mortes em crianças com menos de 5 anos, 45% são em recém-nascidos, de acordo com dados recolhidos em 2015, através da OMS, como se verifica na figura 5, sobre as causas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade. É necessário perceber as principais causas destes números na população recém-nascida. A OMS indica como principais causas de morte em recém-nascidos a asfíxia, infeções e nascimento prematuro (Setiawan, 2004). O INC, como referido anteriormente, concluiu que há 3 patologias prioritárias para atuação de protocolos de terapêutica, mas, além dessas 3 em que se foca, indica as áreas principais para atuação (Mccune, 2015):

- Patologia encefálica
- Patologia pulmonar
- Patologia gastrointestinal
- Sépsis
- Retinopatia de prematuridade
- Síndrome de abstinência recém-nascido.

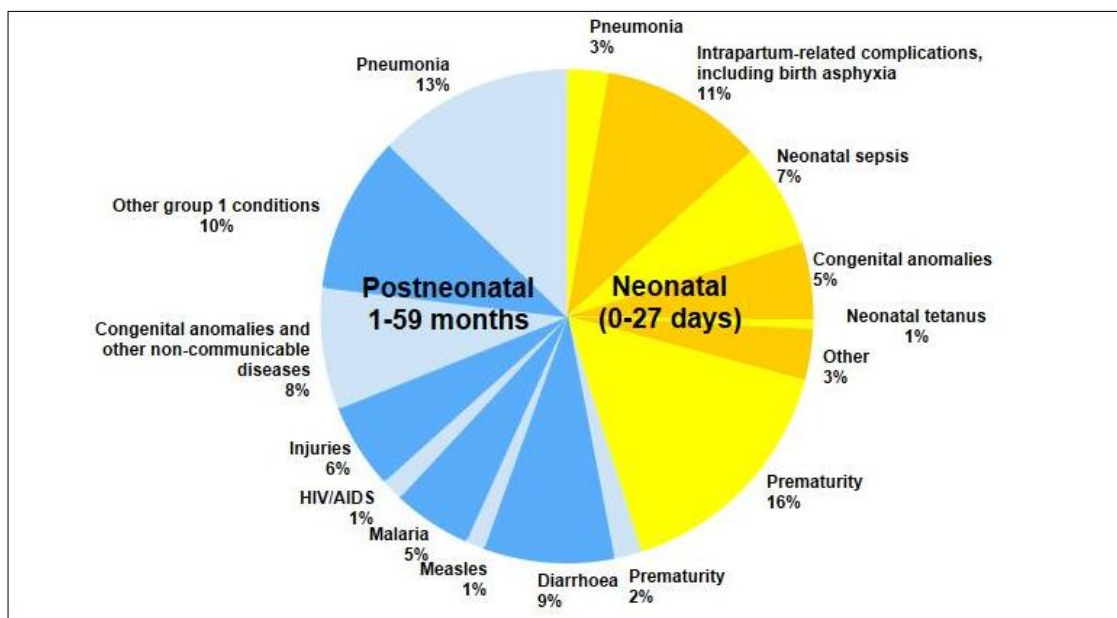


Figura 5- Causas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade, 2015.

Fonte: Organização Mundial de Saúde a 21 Março 2017.

2.2 Descrição das causas de morte em recém-nascidos

As infecções são uma das causas de morte em recém-nascidos, principalmente a pneumonia, a sépsis, o tétano e a diarreia, conforme indicado pela OMS.

A pneumonia é uma infecção respiratória causada por vários microrganismos, principalmente bactérias. Pode causar disfunção e lesão epitelial das vias respiratórias e fraco surfactante. A taxa de mortalidade dos recém-nascidos com pneumonia é, geralmente, inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso no nascimento. O tratamento é realizado através de antibióticos por via intravenosa (Reiterer, 2013).

A sépsis caracteriza-se por uma infecção geral por agentes patogênicos, como bactérias. Os sintomas não são específicos, alguns deles podem ser febre ou hipotermia (nos recém-nascidos ocorre maioritariamente hipotermia devido às suas características na regulação da temperatura), alterações respiratórias, como apneia e cianose, dificuldade em ser amamentado, convulsões, distensão abdominal, entre outros. (Shah & Padbury, 2014)

O tétano é uma infecção que afeta os músculos e os nervos e ocorre através de uma ferida na pele que é infetada por uma bactéria, *Clostridium tetani*. Alguns dos sinais de infecção por esta bactéria são: dor de cabeça, rigidez muscular da mandíbula e pescoço, dificuldade em engolir, espasmos, sudorese e febre. Os espasmos vão evoluindo para todo o corpo, à medida que a toxina produzida pela bactéria entra em circulação. No recém-nascido, a infecção provém do corte do cordão umbilical que não está cicatrizado e/ou de uma mãe não imunizada que não transmitiu imunidade passiva ao recém-nascido. A prevenção é a principal medida para evitar o aparecimento desta infecção e é conseguida através da vacinação. (Freitas, 2011).

A diarreia infecciosa é causada por bactérias, vírus ou parasitas no organismo, que são desenvolvidos maioritariamente por contaminação entre água e fezes. Os agentes etiológicos principais são *Escherichia coli* e Rotavírus. É aconselhada a continuação da amamentação, o uso de antieméticos, de agentes antidiarreicos, de probióticos e rehidratação. Podem ocorrer infecções mais graves que são de longa duração, causam inflamação, fezes com hemorragia e imunossupressão. Nestes casos é feita a análise das fezes e a identificação do microrganismo, posteriormente é usada uma antibioterapia específica. O uso da vacinação para prevenção de infecção por rotavírus é eficaz e aconselhado.

A asfixia, outra das principais causas de morte em recém-nascidos é definida como falta de oxigénio e pode ocorrer no nascimento ou no período dos 28 dias de vida. Pode suceder hipoxia, diminuição de oxigénio na corrente sanguínea, o que leva ao aumento de dióxido de carbono (hipercapnia) e diminuição de oxigénio nos tecidos e acidose metabólica. A isquemia pode ser também uma causa de asfixia, decorre da perfusão de um órgão. Neste caso existe alteração do ritmo cardíaco do recém-nascido devido às trocas gasosas entre a placenta, quando a asfixia ocorre antes do nascimento. Algumas causas para a ocorrência da asfixia no recém-nascido podem estar relacionadas com fatores prévios à conceção, como a idade materna superior aos 35 anos, a história familiar de ocorrência de asfixia, o tratamento de infertilidade e morte de feto noutras conceções anteriores.(Antonucci, Porcella, & Pilloni, 2014).

O nascimento prematuro é uma das causas de morte em recém-nascidos, como indicado anteriormente. Algumas das causas para a morte nos prematuros ocorrem devido a causas económicas e sociais, à falta de amamentação, à falta de recursos para tratamento de infeções e também derivam de dificuldades respiratórias. Outras das causas para a existência do nascimento prematuro são a ocorrência de várias conceções ou mães com vários filhos, infeções, patologias crónicas como a diabetes, ou pressão arterial alta. Em certas situações pode não existir causa para o nascimento prematuro.

3 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para recém-nascidos

Depois de observar quais as principais causas de morte em recém-nascidos e também as indicações do INC para as necessidades em neonatologia, foi realizado um estudo retrospectivo, através da pesquisa em fontes regulamentares de informação (Resumo das Características do medicamento – RCM - e Folheto Informativo - FI - e Relatório Público de Avaliação - EPAR), publicadas no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA), para todos os medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

O método de introdução no mercado pelo procedimento centralizado é descrito seguidamente. A AIM é válida em todos os estados-membros da União Europeia e o seu pedido é gerido pela EMA. Para o processo de autorização do medicamento existe um comité científico CHMP (Committee for Human Medicines) que é nomeado por cada estado membro. Após a seleção de um perito relator e de um co-relator, é realizada a avaliação independente por eles registado num relatório de avaliação que é aprovado pelo CHMP. A decisão final da EMA é publicada no site da comissão europeia. Por cada medicamento aprovado é atribuído um número de registo de acordo com a regulamentação atribuída.

O objetivo deste estudo consiste em verificar se as necessidades terapêuticas nos recém-nascidos são coincidentes com as áreas terapêuticas da aprovação de medicamentos em recém-nascidos na União Europeia.

3.1 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado, para patologias do sistema nervoso

Em Março de 2017, através da base de dados da EMA, foi feita uma pesquisa de todos os medicamentos aprovados até à data, com um resultado de 949 medicamentos (com inclusão de genéricos e biossimilares). A EMA definiu que um medicamento biológico similar ou biossimilar é um medicamento semelhante a um medicamento biológico que já foi autorizado, o qual é designado por medicamento de referência. O mesmo se passa com os medicamentos genéricos, que são semelhantes ao medicamento de referência com origem química. Após exclusão dos medicamentos genéricos e biossimilares, obteve-se um resultado de 759 medicamentos autorizados. Para verificar quais destes medicamentos se encontram aprovados

para o SNC, foi realizada uma extração de dados em função do código ATC: ATC = N, sistema nervoso, e dos subgrupos N01, N02, N03, N04, N05, N06, N07, respetivamente anestésicos, analgésicos, antiepiléticos, antiparkinsonianos, psicodélicos, psicoanaléuticos, e outros.(WHO, 2015)

Desta observação resultaram 78 medicamentos aprovados para o SNC. Após a análise crítica da informação de cada um destes medicamentos, foi possível estabelecer quais deles se encontram aprovados em recém-nascidos. Os resultados são apresentados na Figura 6 e foram distinguidos em 3 grupos: adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, pediatria, a partir do 1º mês de vida até 17 anos, e recém-nascidos, a partir do 1º dia de vida até completar um mês.

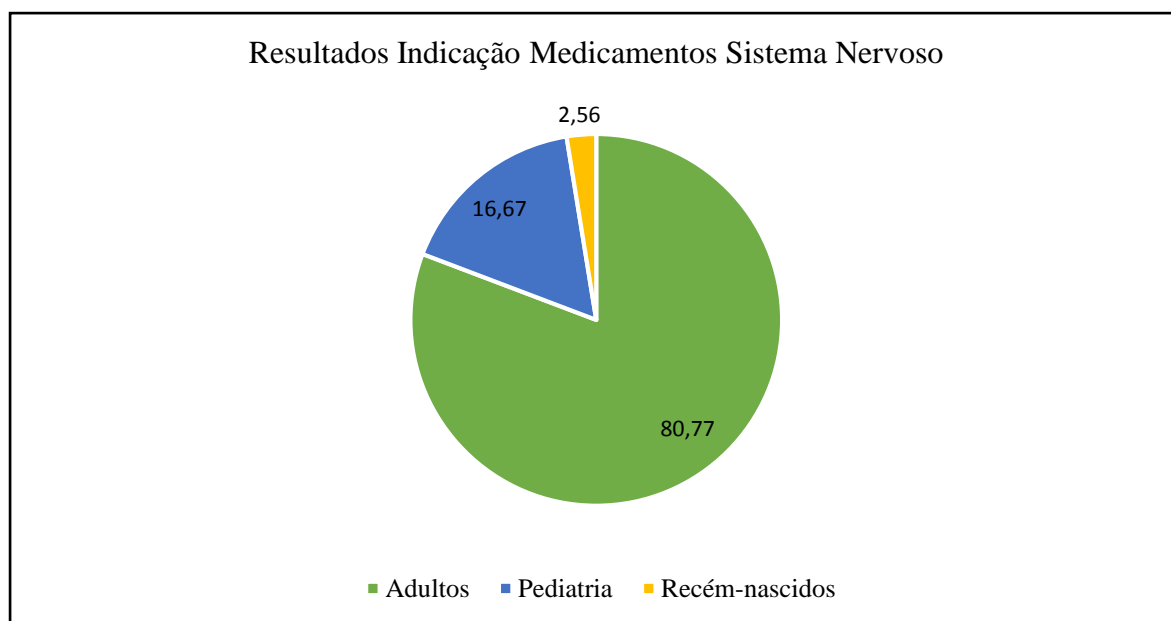


Figura 6- Resultados em percentagem de fármacos para o SNC indicado para Adultos, Pediatria (>1mês), e Recém-nascidos.

Da amostra de 78 medicamentos aprovados no SNC, apenas dois deles estão indicados em recém-nascidos: Diacomit® e Peyona®.

Peyona® está indicado na apneia primária em recém-nascidos prematuros. A apneia define-se como uma alteração na capacidade de controlo da função respiratória, frequente em recém-nascidos prematuros, a qual advém da vulnerabilidade do centro respiratório no encéfalo. O princípio ativo é citrato de cafeína, que pode estar em duas formulações, em solução oral e para perfusão. A sua administração é feita com a supervisão de um especialista em neonatologia e as doses variam de acordo com o peso e são ajustadas em sua função. A duração do tratamento ainda não está definida, mas foi realizado um estudo onde é indicado um período médio de 37 dias.(EMA, 2009a)(Polin & Fox, n.d.)

Diacomit® está indicado para tratamento de convulsões em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância, ou Síndrome de Dravet. O seu uso deverá ser feito concomitantemente com clobazam e valproato. O seu princípio activo é estiripentol e apresenta-se em cápsula com dose de 250mg cada. A dose recomendada é ajustada consoante o peso corporal.

Acerca da população recém-nascida o que está descrito no resumo das características do medicamento é o seguinte: *“Os dados quanto ao uso de estiripentol em crianças com menos de 12 meses são limitados. Nestas crianças, a utilização do estiripentol será levada a cabo sob supervisão directa do médico.”*(EMA, 2010a).

A população recém-nascida não foi referida em estudos feitos para o medicamento, mas o seu uso não está contra indicado, mas apenas se alerta para a decisão do médico especialista.

3.2 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho respiratório

Através do método de pesquisa usado para o sistema nervoso, também o resultado de fármacos indicados para recém-nascidos no aparelho respiratório é mínimo e de novo confirma-se a falta de medicamentos aprovados em recém-nascidos nesta área. De um resultado total de 954 fármacos, 760 não são medicamentos genéricos nem biossimilares e 37 estão dentro do código ATC=R, aparelho respiratório, R01, R02, R03, R05, R06, R07, respetivamente, terapêutica nasal, fármacos para orofaringe, para tratamento de afeções respiratórias obstrutivas, tosse e constipações, anti-histamínicos de uso sistémico e outros.(WHO, 2015)

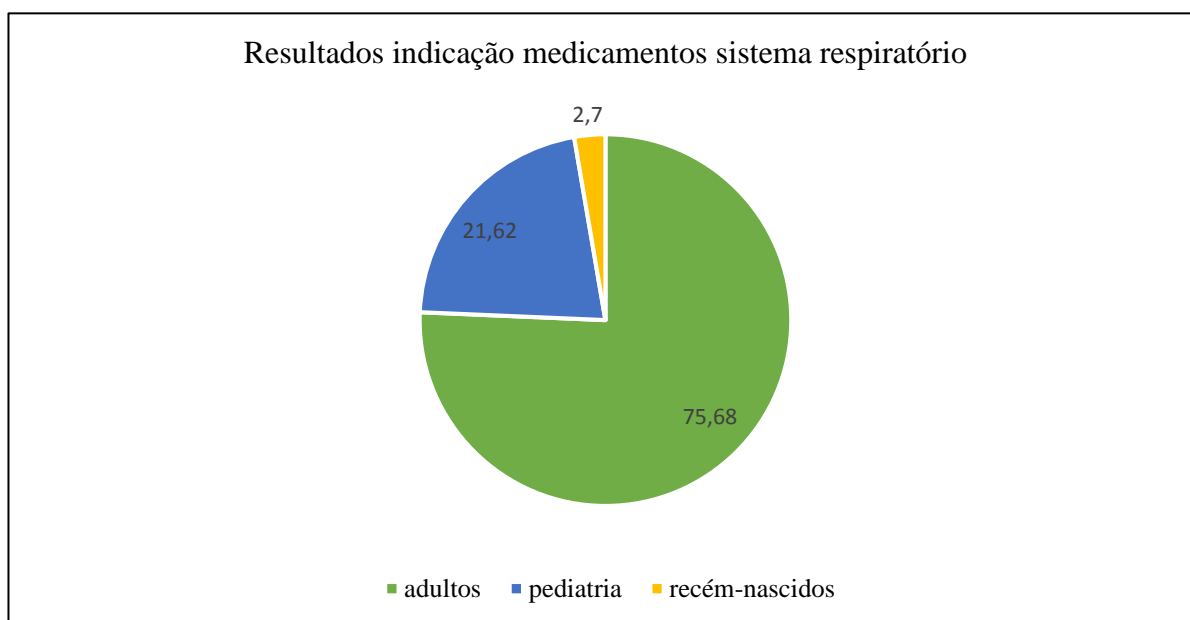


Figura 7- Resultados em percentagem de fármacos para o sistema respiratório indicado para Adultos, Pediatria(>1 mês), e Recém-nascidos.

O medicamento com indicação em recém-nascidos neste sistema é INOmax®. É composto por óxido nítrico (NO) em gás para inalação. É indicado nas situações onde existe insuficiência respiratória ou em hipertensão pulmonar peri e pós-operatória em recém-nascidos a partir das 34 semanas de gestação, com ventilação assistida. A dose inicial de INOmax® é de 10ppm, a qual pode ser aumentada até à dose máxima permitida de 20ppm, se a inferior não for clinicamente suficiente. Após estabilização da função respiratória, o medicamento deve ser retirado progressivamente, ou seja, através de desmame gradual. Foram realizados alguns estudos em recém-nascidos de termo e perto de termo com insuficiência respiratória hipóxica.

Um dos estudos realizados, NINOS, com uma amostra de 235 recém-nascidos tinha como objetivo determinar se o óxido nítrico inalado reduzia a ocorrência de morte e/ou o início de oxigenação da membrana extracorporal (ECMO). Dividiu-se a amostra em dois grupos distintos, aplicando a uma das metades os 100% de O₂ com óxido nítrico e à outra apenas 100% de O₂. A dose inicial foi de 20ppm e foi realizado um desmame adequado, o tratamento foi realizado com duração média de exposição de 40 horas. Os resultados mostram uma vantagem significativa para o grupo tratado com óxido nítrico, para além de provar que não existe benefício no aumento da dose acima de 20ppm de óxido nítrico. Além dos resultados positivos para o uso de óxido nítrico nas situações descritas, os efeitos secundários mostram a mesma incidência para ambos os grupos.(EMA, 2010b)

3.3 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho Digestivo e metabolismo

No aparelho digestivo e metabolismo com um resultado total de 954 fármacos aprovados pela EMA, excluídos os medicamentos genéricos e biossimilares, obtiveram-se 760 medicamentos. Foi feita a seleção do código ATC correspondente ao grupo de fármacos a analisar sendo estes do grupo ATC=A (A01, A02, A03,A04, A05, A06, A07, A08, A09, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16), que inclui respetivamente preparados estomatológicos, antiácidos e medicamentos para tratamento úlcera péptica e flatulência, agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos, antieméticos e antinauseantes, terapêutica biliar e hepática, laxativos, antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios e anti-infecciosos intestinais, preparados antiobesidade, excluindo produtos dietéticos, digestivos, incluindo enzimas, medicamentos para diabetes, vitaminas, suplementos alimentares, tónicos, anabolizantes para uso sistémico, estimulantes do apetite e outros. Neste grupo de código ATC=A, foram obtidos como resultado 114 fármacos, dos quais 22 têm indicação em pediatria e 21 em recém-nascidos. (WHO, 2015)

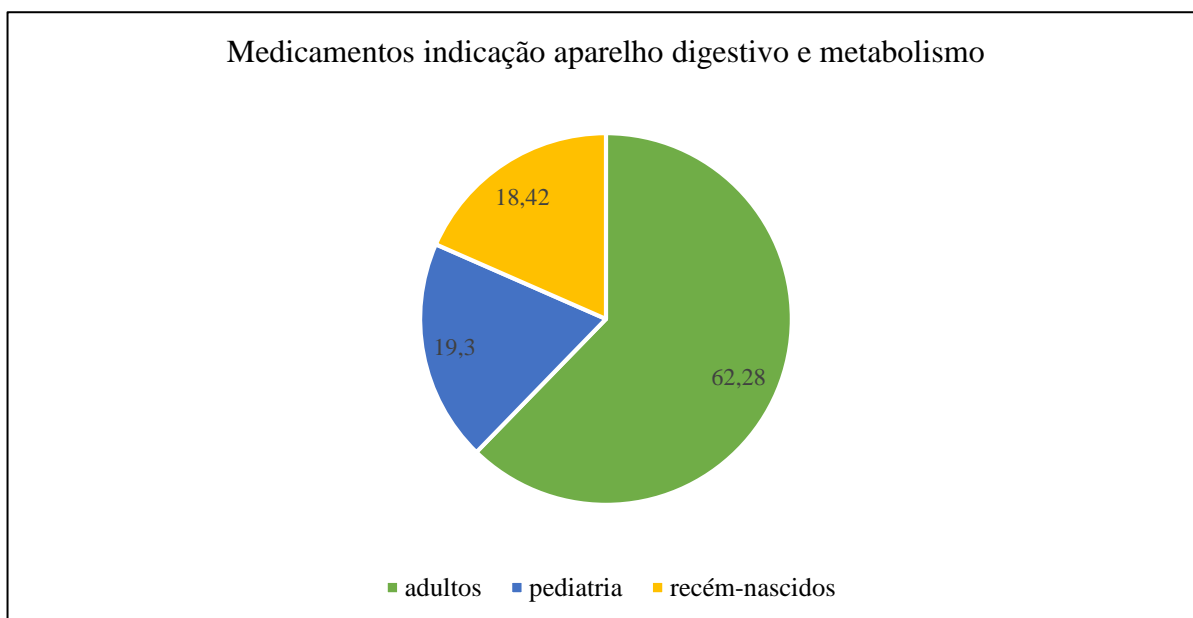


Figura 8- Resultados em percentagem de fármacos para o aparelho digestivo e metabolismo indicado para Adultos, Pediatria(> 1 mês), e Recém-nascidos.

Os medicamentos aprovados para este sistema terapêutico estão descritos na tabela 7:

Tabela 7– Descrição dos medicamentos com indicação em recém-nascidos, aprovados pelo procedimento centralizado para o aparelho digestivo e metabolismo.

(EMA, 2009c)(EMA, 2009d)(EMA, 2009k)(EMA, 2009l)(EMA, 2009n)(EMA, 2009s)(EMA, 2009e)(EMA, 2009f)(EMA, 2009h)(EMA, 2009i)(EMA, 2008)(EMA, 2009j)(EMA, 2016)(EMA, 2009m)(EMA, 2009p)(EMA, 2009q)(EMA, 2013b) (EMA, 2013c)(EMA, 2015)(EMA, 2009v)

Nome do medicamento	Princípio ativo	Indicação terapêutica	Dose recomendada para recém-nascidos	Indicação de estudos realizados em recém-nascidos
Actraphane®	Insulina Humana	Diabetes Mellitus.	Não indicado	Não indicado
Actrapid®				
Insulatard				
Insulin Human Winthrop				
Insuman				
Mixtard				
Protaphane				
Aldurazyme	Laronidase	Terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com diagnóstico confirmado de Mucopolissacaridose I.	100 U/kg de peso corporal, administradas uma vez por semana.	Variação de doses semanais em doentes com idade inferior a 5 anos, confirmou a dose ideal com menos reações adversas, 100U/Kg

<p>Ammonaps</p>	<p>fenilbutirato de sódio, correspondente a 62mg de sódio</p>	<p>Perturbações do ciclo da ureia envolvendo deficiência de carbamilfosfato sintetase, ornitina transcarbamilase, ou argininosuccinato sintetase. Deficiências enzimáticas nos primeiros 28 dias de vida.</p>	<p>450-600mg/kg/dia em crianças com menos 20kg de peso</p>	<p>Não indicado</p>
<p>Carbaglu</p>	<p>Ácido carglúmico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hiperamoniemia provocada por uma deficiência primária de N-acetilglutamato sintase. • hiperamoniemia provocada por acidemia isovalérica. • hiperamoniemia provocada por acidemia metilmalónica. • hiperamoniemia provocada por acidemia propiónica 	<p>100 mg/kg, até 250 mg/kg</p>	<p>Não indicado</p>

Cerezyme	Imiglucerase	Terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Gaucher não neuronopática (Tipo 1) ou neuronopática crónica (Tipo 3) que apresentam manifestações não neurológicas clinicamente significativas da doença.	60 U/kg de peso corporal, de 2 em 2 semanas	Não indicado
Cystadane	Betaína anidra	Tratamento adjuvante da homocistinúria, incluindo deficiências ou defeitos de: Cistationina-beta-sintetase (CbS); 15,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR), 7; metabolismo do co-factor cobalamina.	100 mg/kg/dia administrada em 2 doses diárias	Não indicado
Elaprase	idursulfase	Tratamento de longa duração de doentes com síndrome de	0,5 mg/kg de peso corporal por semana	Não indicado

		Hunter (Mucopolissacaridose II, MPS II).		
Enzepe	Pó de pâncreas de origem porcina com efeito em atividades enzimáticas	Tratamento de substituição das enzimas pancreáticas em caso de insuficiência pancreática exócrina, devido a fibrose cística ou outras patologias.	Para lactentes com idade inferior a 1 ano, a dose inicial recomendada é de 5.000 unidades de lipase por refeição (geralmente 120 ml de leite)	Não indicado
Kuvan	Dicloridrato de sapropterina	Tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com fenilcetonúria (PKU).	PKU – 10mg/kg peso corporal Deficiência em BH4- 2-5mg/kg peso corporal Doses únicas diárias	Associar Kuvan na dose recomendada em associação com dieta restritiva em fenilalanina, tem melhoras significativas em doentes com PKU (estudo em crianças < 4anos idade)
Myozyme	alglucosidase alfa	Terapêutica de substituição enzimática prolongada (TSE) em doentes com diagnóstico confirmado de doença de	20 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez de duas em duas semanas	Não indicado

		Pompe (deficiência da α -glucosidase ácida).		
Orfadin	Nitisinona	Tratamento de doentes com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1) em associação com a restrição dietética de tirosina e fenilalanina	1 mg/kg do peso corporal, dividida em duas tomas diárias	Não indicado
Pheburane	Fenilbutirato de sódio	Perturbações do ciclo da ureia e deficiências da carbamilsfotato sintetase, ornitina transcarbamilase ou argininosuccinato sintetase.	450 - 600 mg/kg/dia	Não indicado
Procysbi	Cisteamina	Tratamento da cistinose nefropática comprovada	dose de manutenção pretendida de 1,3 g/m ² /dia	Não indicado
Strengiq	Asfotase alfa	Terapêutica enzimática de substituição de longa duração em doentes com hipofosfatase de início pediátrico para tratar as	2 mg/kg de peso corporal administrado por via subcutânea três vezes por semana, ou um regime posológico de 1 mg/kg de peso corporal administrado	obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Strengiq em um ou mais subgrupos da

		manifestações ósseas da doença	por via subcutânea seis vezes por semana	população pediátrica em hipofosfatasia
Vedrop	d-alfa-tocoferol, sob a forma de tocofersolano	Deficiência em vitamina E provocada por má absorção digestiva em doentes pediátricos com colestase crónica congénita ou colestase crónica hereditária	0,34 ml/kg/dia (17 mg/kg de d-alfa-tocoferol sob a forma de tocofersolano).	Não indicado

3.4 Medicamentos aprovados pelo procedimento centralizado anti-infecciosos gerais de uso sistémico

No seguimento da análise e para finalizar os grupos terapêuticos onde existe aprovação para uso em recém-nascidos, realizou-se pesquisa no grupo anti-infecciosos gerais de uso sistémico, através do código ATC J (J01, J02, J04, J05, J06 e J07), respetivamente, antibióticos para uso sistémico, antimicóticos para uso sistémico, antimicobacterianos, antivirais de uso sistémico, soros imunizantes e imunoglobulinas e vacinas. Após listagem de um total de 954 fármacos aprovados, 760 não genéricos nem biossimilares, obtiveram-se 123 fármacos de acordo com o código ATC indicado para a realização da pesquisa da indicação ou não em recém-nascidos. No total de 123 fármacos, os que indicam uso em recém-nascidos são 10, e em pediatria são 73 fármacos, como se indica na tabela seguinte.

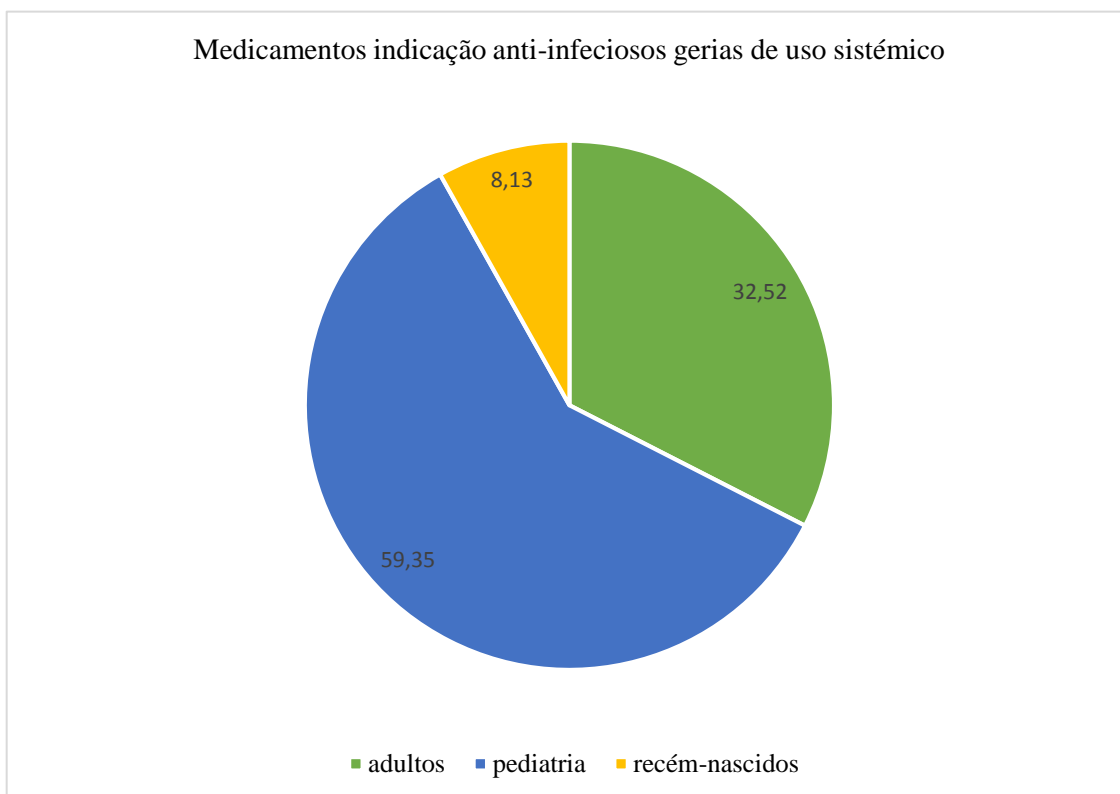


Figura 9– Resultados em percentagem de fármacos anti-infecciosos gerais de uso sistémico indicado para Adultos, Pediatria(> 1 mês), e Recém-nascidos.

Os medicamentos aprovados para este sistema terapêutico estão descritos na tabela 8.

Tabela 8- Descrição dos medicamentos com indicação em recém-nascidos, aprovados pelo procedimento centralizado para anti-infecciosos gerais de uso sistémico.

(EMA, 2009g)(EMA, 2011)(EMA, 2013a)(EMA, 2007)(EMA, 2009r)(EMA, 2017)(EMA, 2009o)(EMA, 2009t)(EMA, 2009u)(EMA, 2009b)

Nome do medicamento	Princípio ativo	Indicação terapêutica	Dose recomendada para recém-nascidos	Indicação de estudos realizados em recém-nascidos
Cancidas	Caspofungina	Candidíase invasiva; Aspergilose invasiva; Infecções fúngicas	25 mg/m ² por dia	Dose recomendada para recém-nascidos (25 mg/m ² por dia), foi igualmente eficaz, comparada à dose dupla recomendada para adultos
Hizentra	Proteína de plasma humano	Síndromes de imunodeficiência primária com produção insuficiente de; Hipogamaglobulinemia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica	0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal	Não indicado

		<p>crónica (LLC); Hipogamaglobulinemia e infeções recorrentes em doentes com mieloma múltiplo (MM); Hipogamaglobulinemia em doentes pré e pós-transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).</p>		
<p>HyQvia Kiovig Privigen</p>	<p>Imunoglobulina humana normal</p>	<p>Terapêutica de substituição em adultos, crianças e adolescentes: Síndromes de imunodeficiência primária com produção de anticorpos; Hipogamaglobulinemia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com leucemia linfocítica crónica (CLL); Hipogamaglobulinemia e infeções bacterianas recorrentes em doentes com mieloma múltiplo (MM); Hipogamaglobulinemia em</p>	<p>0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mês. O intervalo entre doses, depois de atingido um estado de equilíbrio, varia entre 2 e 4 semanas.</p>	<p>Não indicado</p>

		doentes antes e após transplante de células-mãe hematopoiético alogénico (HCST).		
Infanrix Hexa	Vacina	Infanrix hexa é indicado na vacinação primária e de reforço de crianças contra difteria, tétano, tosse convulsa, hepatite B, poliomielite e doença causada por Haemophilus influenzae tipo b.	Vacinação primária (3 doses) e Vacinação de Reforço	Não indicado
Mycamine	Micafungina		Tratamento de candidíase invasiva: 4 -10 mg/kg/dia Profilaxia de infeção por Cândida: 2 mg/kg/dia	Estudo Micafungina 2 mg/kg/dia) foi tão eficaz e melhor tolerada do que a anfotericina B lipossómica (3 mg/kg) como tratamento de primeira linha da candidemia e candidíase invasiva
Synagis	Palivizumab	Prevenção de infeções graves do trato respiratório inferior	15 mg/kg de peso corporal, administrados	Referência de diversos estudos, um deles indica

		requerendo hospitalização, causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV), em crianças com risco elevado de doença RSV	mensalmente durante os períodos em que se prevê o risco de RSV na comunidade	que doses de 15 mg/Kg de Synagis administradas durante 5 meses reduziram a incidência de hospitalização por RSV cerca de 45 %
Tamiflu	Oseltamivir	Tratamento e Prevenção da gripe	3 mg/kg duas vezes por dia	Não indicado
Viramune	nevirapina (na forma anidra)	Tratamento de adultos, adolescentes e crianças de qualquer idade, infetados com o VIH-1	150 mg/m ² , uma vez ao dia, durante duas semanas, seguido de 150 mg/m ² , duas vezes ao dia	Não indicado

4 Conclusão

Na pesquisa realizada para os vários sistemas e para os medicamentos aprovados para recém-nascidos, pretendeu-se avaliar se as necessidades terapêuticas nesta sub-população pediátrica estão a ser colmatadas. No sistema nervoso central, de uma amostra de 78 medicamentos aprovados para o sistema nervoso, apenas 2 estão indicados em recém-nascidos, para o tratamento de apneia e de convulsões. A amostra neste sistema terapêutico com indicação para recém-nascidos é muito pequena, embora os medicamentos com indicação estejam de acordo com algumas das necessidades apontadas pela OMS e pelo INC.

Para o sistema respiratório, de um total de 37 medicamentos aprovados, apenas 1 medicamento tem indicação para recém-nascidos, nos casos de insuficiência respiratória.

Nas patologias de aparelho digestivo e metabólico, existem 114 medicamentos aprovados e 22 desses medicamentos estão indicados em crianças, sendo que apenas 21 são recomendados para recém-nascidos. Nesta classe de fármacos existe uma grande diferença em relação aos anteriores sistemas. Aqui encontramos um maior número de fármacos com indicação para recém-nascidos, principalmente para deficiências enzimáticas específicas.

Na análise realizada ao grupo dos anti-infecciosos de uso sistémico, existe uma percentagem maioritária de indicação na população pediátrica, exceto em recém-nascidos, em que apenas 10 medicamentos são indicados. A grande percentagem de aprovação para pediatria está relacionada com o próprio grupo terapêutico e com o código ATC J07, vacinas, visto que esta faixa etária está diretamente relacionada com os protocolos de vacinação e mais indicada para este grupo de fármacos.

As prioridades referidas pelo INC não apresentam indicação terapêutica para recém-nascidos nos medicamentos analisados. A importância da criação do INC é justificada para a atuação e criação de protocolos para as áreas terapêuticas que mais necessitam. Pela análise realizada pelos grupos constituintes do INC, a partilha dos conhecimentos e de casos clínicos com uso de certos medicamentos permite um maior conhecimento para o uso correto e seguro dos mesmos. A OMS indica como principais causas de morte em recém-nascidos as infeções, a asfixia e a prematuridade, embora algumas dessas causas não possam ter tratamento de prevenção terapêutico. As causas possíveis de tratamento ou prevenção não têm medicamentos com indicação para recém-

nascidos. No tratamento com anti-infecciosos estão principalmente indicadas as vacinas, pois a antibioterapia apresenta uma lacuna para a classe dos recém-nascidos.

Por serem um grupo com grande taxa de mortalidade, os recém-nascidos são a prioridade de atuação a nível terapêutico. É necessário valorizar e estudar medidas para atuação na terapêutica nos recém-nascidos. As iniciativas da EMA e FDA tornam-se de grande importância para o futuro da população recém-nascida. As medidas que podem valorizar e melhorar a terapia neste grupo são o uso de métodos terapêuticos protocolizados, uma maior segurança e ocorrência de ensaios clínicos na classe dos recém-nascida, ferramentas para o desenvolvimento de novos fármacos e de formulações seguras para as características fisiológicas específicas dos recém-nascidos, que conduzam a uma terapêutica personalizada.

5 Bibliografia

- Anker, K. A. and J. van den. (2016). Neonatal Drug Therapy: The first frontier of Therapeutics for Children, 8(5), 583–592.
<https://doi.org/10.1002/aur.1474>.Replication
- Antonucci, R., Porcella, A., & Pilloni, M. D. (2014). Perinatal asphyxia in the term newborn, 3(2), 1–14. <https://doi.org/10.7363/030269>
- EMA. (2007). Resumo das Características do medicamento kiovig, 1–34.
- EMA. (2008). Resumo das Características do medicamento cystadane, 1–23.
- EMA. (2009a). Resumo Características do Medicamento Peyona.
- EMA. (2009b). Resumo Características Medicamento Viramune.
- EMA. (2009c). Resumo das Características do medicamento actraphane, 1–132.
- EMA. (2009d). Resumo das Características do medicamento Actrapid, 1–119.
- EMA. (2009e). Resumo das Características do medicamento aldurazyme, 1–26.
- EMA. (2009f). Resumo das Características do medicamento ammonaps, 1–34.
- EMA. (2009g). Resumo das Características do medicamento cancidas.
- EMA. (2009h). Resumo das Características do medicamento carbaglu, 1–23.
- EMA. (2009i). Resumo das Características do medicamento cerezyme, 1–36.
- EMA. (2009j). Resumo das Características do medicamento elapraxe, 1–27.
- EMA. (2009k). Resumo das Características do medicamento insulin human winthrop rapid.
- EMA. (2009l). Resumo das Características do medicamento Insuman Rapid.
- EMA. (2009m). Resumo das Características do medicamento kuvan, 1–27.
- EMA. (2009n). Resumo das Características do medicamento mixtard.
- EMA. (2009o). Resumo das Características do medicamento mycamine.
- EMA. (2009p). Resumo das Características do medicamento myozyme.
- EMA. (2009q). Resumo das Características do medicamento orfadin.
- EMA. (2009r). Resumo das Características do medicamento privigen.
- EMA. (2009s). Resumo das características do medicamento protaphane.
- EMA. (2009t). Resumo das Características do medicamento synagis.
- EMA. (2009u). Resumo das Características do medicamento tamiflu, 1–145.
- EMA. (2009v). Resumo das Características do medicamento vedrop, 1–24.
- EMA. (2010a). Resumo das Características do Medicamento Diacomit, 1–29.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x>

- EMA. (2010b). Resumo das Características do Medicamento Inomax, 1–29.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x>
- EMA. (2011). Resumo das Características do medicamento Hizentra, 1–29.
- EMA. (2013a). Resumo das Características do medicamento hyQvia, 1–45.
- EMA. (2013b). Resumo das Características do medicamento pheburane, 1–24.
- EMA. (2013c). Resumo das Características do medicamento procysbi, 1–46.
- EMA. (2015). Resumo das Características do medicamento strensiq, 1–42.
- EMA. (2016). Resumo das Características do medicamento enzepi, 1–39.
- EMA. (2017). Resumo das Características do medicamento infanrix hexa.
- Freitas, A. C. De. (2011). Clostridium tetani infections in newborn infants : a tetanus neonatorum review, 23(4), 484–491.
- Lu, H., Rosenbaum, S., & Island, R. (2014). Review Article, 19(4).
- Manuscript, A. (2013). Physiology of Transition from intrauterine to Extrauterine Life, 39(4), 769–783. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.09.009>. Physiology
- Manuscript, A. (2014). NIH Public Access Abstinence Syndrome, 56(1), 186–192.
<https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31827feea4>. Neonatal
- Mccune, S. (2015). Applying Regulatory Science to Neonates: Launch of the International Neonatal Consortium The ABCs of Regulatory Science, 1–34.
- Monte, L. F. V., Vicente, L., Silva, F., Miyoshi, M. H., & Rozov, T. (2005). Displasia broncopulmonar, 99–110.
- Polin, R. A., & Fox, W. W. (n.d.). *Fetal and Neonatal PHYSIOLOGY VOLUME 1 / THIRD EDITION An Imprint of Elsevier* (Vol. 1).
- Reiterer, F. (2013). Neonatal Pneumonia.
- Setiawan, C. (2004). Neonatal Conditions. *Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” Update on 2004 Background Paper Background Paper 6.23, 6, 81–86.*
- Shah, B. A., & Padbury, J. F. (2014). An old problem with new insights neonatal sepsis, 5(1), 170–178.
- Sharma, A., Ford, S., & Calvert, J. (2014). Adaptation for life: A review of neonatal physiology. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine, 15(3), 89–95.*
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2014.01.002>
- Tharp, B. R. (2002). Neonatal Seizures and Syndromes, 43, 2–10.
- Van Vonderen, J. J., Roest, A. A. W., Siew, M. L., Walther, F. J., Hooper, S. B., & Te Pas, A. B. (2014). Measuring physiological changes during the transition to life

Maria João Raposo – Abordagem farmacológica em Neonatologia: Órfãos terapêuticos.

after birth. *Neonatology*, 105(3), 230–242. <https://doi.org/10.1159/000356704>

WHO. (2015). *Guidelines for ATC Classification and DDD assignment*.

<https://doi.org/10.1021/la902623c>