

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

FARMANGUINHOS

FERNANDA DE CARVALHO REINOL

**PALATABILIDADE DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS
PEDIÁTRICAS A BASE DE HIDRATO DE CLORAL**

RIO DE JANEIRO

2014

FERNANDA DE CARVALHO REINOL

**PALATABILIDADE DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS
PEDIÁTRICAS A BASE DE HIDRATO DE CLORAL**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Sob a orientação da Dra. Alessandra Lifstich Viçosa

Rio de Janeiro

2014

R364p Reinol, Fernanda de Carvalho

Palatabilidade de formulações farmacêuticas pediátricas a base de hidrato de cloral. / Fernanda de Carvalho Reinol. – Rio de Janeiro, 2014.

vi, 30f. ; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dra. Alessandra Lifitch Viçosa

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2014.

Bibliografia: f. 25-30

1. Palatabilidade. 2. Formulações farmacêuticas pediátricas.
3. Hidrato de cloral. 4. Mascaramento de sabor. I. Título.

CDD 615.1

FERNANDA DE CARVALHO REINOL

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Lifitch Viçosa

Doutora em Ciência e Tecnologia de Polímeros

BANCA EXAMINADORA

PhD, Alessandra Lifitch Viçosa, Farmanguinhos/FIOCRUZ

MSc. Marcia Pietroluongo, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Especialista Thiago Moraes da Costa , Farmanguinhos/FIOCRUZ

RESUMO

Intervenções farmacológicas, tais como a sedação, ajudam a criança a tolerar os procedimentos dolorosos ou os diagnósticos que requerem períodos prolongados de imobilidade nos ambientes hospitalares ou de odontologia. O hidrato de cloral está entre os fármacos mais utilizados para sedação em crianças, apesar de possuir sabor muito amargo e provocar irritabilidade gástrica nos pacientes. O presente trabalho teve como objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, a problemática da formulação oral de hidrato de cloral para sedar as crianças no que diz respeito a sua palatabilidade e as principais técnicas de mascaramento do sabor do referido fármaco. A preferência pela utilização da administração oral deste tipo de formulação, mesmo tendo de enfrentar os problemas quanto à sua aceitação ainda é sustentada por sua garantia de eficácia e segurança no uso. O forte sabor amargo das formulações a base de hidrato de cloral é, de fato, um grande desafio a ser resolvido uma vez que nem mesmo os principais edulcorantes e aromatizantes disponíveis na farmacotécnica clássica são capazes de resolver este problema. Entende-se que o mascaramento de sabor através da mistura com alimentos não é adequada por não ser possível garantir a qualidade do medicamento, apesar de ser muito abordada na literatura e prática muito utilizada na rotina da terapêutica. Na pesquisa da base de patentes pode-se encontrar algumas soluções tecnológicas que prometem a melhoria do sabor do hidrato de cloral, seja por alteração química da molécula ou por técnicas de formação de material híbrido geralmente associado a algum tipo de polímero, porém não implementadas comercialmente. A busca do estado da arte das técnicas de mascaramento de sabor do hidrato de cloral mostrou-se bastante importante e poderá subsidiar futuras pesquisas para o melhoramento desta formulação farmacêutica proporcionando maior aceitabilidade da medicação e maior conforto aos pacientes pediátricos.

Palavras chaves: Palatabilidade, formulações farmacêuticas pediátricas, hidrato de cloral, mascaramento de sabor.

ABSTRACT

Pharmacological interventions, such as sedation, help the child to tolerate painful procedures or diagnoses requiring during prolonged periods of immobility in the hospital or dentistry scenario. Chloral hydrate is among the most popular drugs used for sedation in children, in spite of much your bitter taste and cause gastric irritability in patients. This study aimed to describe, through a literature review, the problematic of the chloral hydrate oral formulation to sedate children regarding their palatability and the main techniques for drug taste masking. The preference for the oral administration of this type of formulation, even though with the problems as their acceptance is still supported because of their efficacy and safety in use. The strong bitter taste of the chloral hydrate formulations is indeed a great challenge to be solved since not even the main sweetening and flavoring available in classic pharmacotechnique are able to solve this problem. It is understood that the masking of flavor by mixing with food is not appropriate because it is not possible to guarantee the quality of the product , despite being much discussed in the literature and practice often used in routine therapy. In the base patents research we can find some technological solutions that promise to improve the chloral hydrate taste, or by chemical modification of the molecule or by forming hybrid material techniques usually associated with some type of polymer, but not yet implemented commercially. The search for the state of the art techniques of chloral hydrate taste masking proved to be very important and can support future researches for improvement of this pharmaceutical formulation providing greater acceptability of medication and greater comfort for pediatric patients.

Key words: Palatability, pediatric drug formulations, chloral hydrate, taste masking.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO	9
2.1 Objetivo Geral	9
2.2 Objetivos Específicos	9
3. JUSTIFICATIVA	9
4. METODOLOGIA	10
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
5.1 Medição pré-anestésica	11
5.2 Hidrato de clora	12
5.2.1 Propriedades físico-químicas	13
5.2.2 Mecanismo de ação e perfil farmacocinético	14
5.2.3 Eventos adversos	15
5.2.4 Interações medicamentosas	16
5.3 A palatabilidade dos medicamentos pediátricos	16
5.4 Problemática do uso oral de hidrato de cloral para anestésias em crianças	17
5.5 Técnicas de mascaramento de sabor de formulações farmacêuticas pediátricas a base de hidrato de cloral	20
6. CONCLUSÃO	23
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. INTRODUÇÃO

A abordagem diagnóstica e terapêutica de uma criança gravemente enferma, seja no setor de emergência ou na unidade de tratamento intensivo (UTI) pediátrica, é quase sempre invasiva e agressiva. Procedimentos traumáticos e dolorosos, como punções dos mais variados sítios, cateterismos vasculares, sondagem vesical, diálise peritoneal etc., são frequentemente realizados, levando a criança à agitação, ansiedade e estresse. A experiência da dor pode originar danos físicos e emocionais, e que podem atrasar a recuperação da criança. A ansiedade e o medo causados pela doença ou pelas intervenções usuais podem exacerbar a dor e a resposta ao estresse nas crianças enfermas. A prevenção da dor e a diminuição do estresse deve ser uma preocupação constante da equipe médica envolvida no cuidado da criança e do recém-nascido (Carvalho & Troster, 1999; Ikbal *et al*, 2004).

Dependendo da natureza da doença as necessidades sedativas de cada paciente mudam. O metabolismo de uma criança difere do adulto assim como a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos. Dificilmente são realizados estudos clínicos de eficácia e segurança de fármacos em crianças, e por causa disso, acabam utilizando nas crianças os resultados obtidos em adultos. (Menniti-Ippolito *et al*, 2000).

A utilização de analgésicos para o alívio da dor de uma criança favorece a sua adaptação aos procedimentos invasivos e a própria doença (Stracciolini, 1998). O objetivo da sedação é buscar a calma e o conforto para a criança (Dalal *et al*, 2006), pois a sedação inibe os efeitos neuroendócrinos provocados pelo estresse como a hipertensão arterial, taquicardia e hiperglicemia (Stracciolini, 1998), portanto intervenções farmacológicas ajudam a criança a tolerar os procedimentos dolorosos ou os diagnósticos que requerem períodos prolongados de imobilidade (Crean, 2004).

O hidrato de cloral está entre os fármacos mais utilizados para sedação em crianças. Ele é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal através da administração oral e seu efeito sedativo aparece dentro de 15 a 60 min. (Pershad, Palmisano & Nichols, 1999 ; Heistein *et al*, 2006).

O hidrato de cloral é indicado como hipnótico e é usado para produzir sedação em crianças submetidas a procedimentos diagnósticos, odontológicos e entre outros procedimentos desconfortáveis. (Stracciolini, 1998) No entanto, ele apresenta uma

característica indesejável que é o sabor amargo, o que pode afetar consideravelmente a sua aceitabilidade pelos pacientes (Wagh & Ghadlinge, 2009) e essa aceitabilidade é crucial quando se trata de uma criança (Winzenburg & Desset-brèthes, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, a problemática da formulação oral de hidrato de cloral para sedar as crianças no que diz respeito a sua palatabilidade e as principais técnicas de mascaramento do sabor amargo do referido fármaco.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Realizar estudo baseado em revisão bibliográfica sobre as técnicas de mascaramento de sabor de formulações farmacêuticas pediátricas à base de hidrato de cloral.

2.2. Objetivos Específicos

Com base na revisão bibliográfica compor a problemática da formulação oral de hidrato de cloral para sedar as crianças quanto à sua palatabilidade.

Identificar possíveis soluções de mascaramento de sabor de formulações farmacêuticas pediátricas à base de hidrato de cloral.

3. JUSTIFICATIVA

O sabor amargo de algumas formulações farmacêuticas de via oral destinadas às crianças e neonatos é um grande problema enfrentado pelos formuladores da área farmacêutica. É comum ver crianças recusando-se a tomar um medicamento por causa do seu sabor desagradável. Isso pode acarretar em não adesão ao tratamento, e com isso levar ao agravamento da doença.

O hidrato de cloral é um sedativo e hipnótico, indutor do sono, irritante do trato gastrointestinal, que causa desconforto epigástrico, e faz muitas crianças vomitarem após a ingestão do mesmo, além de apresentar uma sensação de "gosto ruim" na

boca. Tudo isso torna os procedimentos pré-operatórios ou preparativos para exames de imagem muito incômodos gerando um stress elevado não só nas crianças, como também nos pais.

Em uma tentativa de reverter esse quadro, o mascaramento de sabor seria uma das técnicas mais eficientes para os medicamentos mais amargos, como no caso do hidrato de cloral, por isso a relevância desta pesquisa na busca do estado da arte das técnicas que poderão subsidiar futuras pesquisas para o melhoramento desta substância, em suas diferentes formas farmacêuticas de uso oral e menor desconforto de sua administração.

4. METODOLOGIA

A revisão da literatura tem por finalidade aprofundar o entendimento de um tema baseando-se nos trabalhos de outros autores. Este tipo de metodologia também recebe o nome de revisão integrativa da literatura. (Broome, 1993).

Os objetivos propostos neste trabalho foram baseados em pesquisa exploratória de referências bibliográficas. (Gauillard *et al*, 2002).

O processo de busca ocorreu por meio de livros técnicos da área de formulações farmacêuticas, através do portal Google acadêmico (www.scholar.google.com) e do portal Periódicos da Capes (www.periodicos.capes.gov.br) no qual as bases utilizadas foram: sciencedirect, scielo, web of science e scopus. A pesquisa levou em conta a busca de artigos e dissertações/teses publicados em todo período de busca das bases de dados. Patentes foram pesquisadas na base europeia Espacenet. As seguintes palavras chaves foram utilizadas: *chloral hydrate*, *taste*, *masking*, *bitter*, *palatability* e *formulation*.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão foi elaborada a partir da compilação de informações obtidas no material levantado conforme descrito na metodologia. A partir do uso de ferramentas

análíticas da base de dados Scopus pode-se observar a seguinte situação conforme figura 1 abaixo.



Figura 1 – Número de documentos encontrados na base Scopus utilizando a combinação das palavras chave *chloral hydrate and taste* durante todo o período de busca da base (1960 até 2014).

A combinação de palavras chave *chloral hydrate and taste* foi a que gerou mais referências (total 59), porém deste montante, apenas uma dezena de artigos eram de fato relacionados ao assunto deste trabalho. Não houve representação gráfica dos resultados das demais combinações de palavra chave, mas as informações provenientes das mesmas serão citadas ao longo deste trabalho. Segundo a figura 1 o maior número de publicações nesta temática foi durante o período de 1997 até a presente data o que não variou muito quando comparado com o resultado obtido em outras bases de dados. Embora, em comparação com outras épocas, o período atual apresente o maior número de referências no assunto, no entanto, esse número ainda é pequeno dado a sua relevância. Sendo assim, esse intervalo de tempo (1997 – 2014) representa um adequado período de estudo para esta pesquisa de caráter exploratório tendo sido encontrada pouca informação técnico-científica.

5.1. Medicação pré-anestésica

O período pré-operatório é um evento muito estressante e isto é especialmente verdadeiro nos doentes pediátricos. As intervenções farmacológicas e comportamentais são utilizadas para tratar a ansiedade pré-operatória em crianças e até em seus pais. (Abdallah & Hannallah, 2001). Além disso, em uma situação de

internação, a criança normalmente, está cercada de pessoas e aparelhos estranhos, em um ambiente iluminado e com barulho, o que pode gerar maior ansiedade e maior suscetibilidade a dor, podendo interferir nos futuros procedimentos a serem realizados (Miyake, Reis & Grisi, 1998).

Em uma criança, a tensão e a experiência da dor podem originar danos físicos e emocionais, o que podem atrasar a recuperação. Desta forma, a analgesia inadequada pode influenciar o prognóstico do paciente (Lago *et al*, 2003).

Os principais objetivos da medicação pré-anestésica são diminuir a resposta ao estresse e com isso preservar os parâmetros hemodinâmicos, facilitar a indução da anestesia e produzir amnésia. A idade da criança, o peso corporal, a história da droga e as condições médicas ou cirúrgicas subjacentes são fatores a serem levados em consideração antes da administração da medicação pré-anestésica. O sedativo ideal deve ter um rápido início de ação, ser de fácil administração, de ação e duração previsíveis, com pouco ou nenhum efeito adverso e uma rápida recuperação. No entanto, tal medicamento não existe, e por esta razão a escolha do agente sedativo-hipnótico deve ser baseada nas necessidades de cada paciente. (Pershad, Palmisano & Nichols, 1999)

Os agentes sedativos e analgésicos mais utilizados são os benzodiazepínicos (midazolam e diazepam), hidrato de cloral, opióides (morfina e fentanila), barbitúricos (tiopental) e cetamina (Playfor *et al*, 2006).

5.2. Hidrato de cloral

O hidrato de cloral (figura 2) é um dos hipnóticos/sedativos mais utilizados em procedimentos de diagnóstico na pediatria, tais como eletroencefalograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética, eletrocardiograma, assim como também em procedimentos dental, oftálmico e otorrinológico. (Cook *et al*, 1992; Taketomo, Hodding & Kraus, 2000).

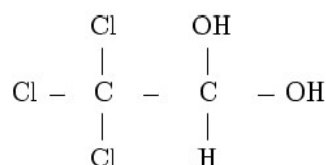


Figura 2 – Fórmula estrutural do hidrato de cloral

O hidrato de cloral foi sintetizado por Justin Liebrich em 1832, e tem sido utilizado como agente sedativo-hipnótico desde 1869. Sua propriedade farmacológica é conhecida desde 1948 quando foi descoberto seu principal metabólito ativo, o tricloroetanol (TCE) (Pershad, Palmisano & Nichols, 1999; Heistein, 1996).

O hidrato de cloral é um hipnótico sedativo com propriedades semelhantes a dos barbitúricos, e em doses terapêuticas o hidrato de cloral apresenta um leve efeito sobre a respiração e a pressão sanguínea. O hidrato de cloral existe comercialmente nas formas de solução oral, cápsulas gelatinosas moles e supositórios (produtos internacionais). No Brasil, não existe o produto industrializado e nem sua monografia descrita na Farmacopéia Brasileira sendo o mesmo manipulado na forma de xarope a 10 %, na forma de enema ou supositórios. Não deve ser administrado em comprimidos pois pode danificar a mucosa do trato gástrico (Martindale, 1989; Brasil, 2010; Universidade Federal do Ceará, 2013).

5.2.1. Propriedades físico-químicas

O hidrato de cloral é formado através da cloração do etanol. A fórmula estrutural é 2,2-tricloro-1,1-etandiol. Sinônimos incluem monohidrato de cloral, hidrato tricloroacetaldeído, tricloroacetaldeído mono-hidrato, e 1,1,1-tricloro-2,2-dihidroxietano. A massa molecular relativa é 165,42, a solubilidade em água é de 8,3 g/ml.

O produto, denominado de hidrato de cloral, é um dos poucos compostos orgânicos que possui duas hidroxilas no mesmo carbono. Ele é um poderoso sedativo e soporífero (droga que induz o sono). O hidrato de cloral é muito usado na medicina e odontologia (Buck, 1992).

O Hidrato de cloral é um composto cristalino, claro e solúvel em acetona, água, e óleo de oliva, no entanto, soluções aquosas de hidrato de cloral decompõem-se rapidamente quando expostas a luz ultravioleta originando ácido hidrocloreto, ácido tricloroacético e ácido fórmico (Martindale, 1989). O Hidrato de cloral é fracamente solúvel em turpentina, éter de petróleo tetracloreto de carbono, benzeno e tolueno e é incompatível com substâncias alcalinas, carbonatos, barbitúricos solúveis, borax, taninos, iodetos, agentes oxidantes, permanganato de álcool.

5.2.2. Mecanismo de ação e perfil farmacocinético

Hidrato de cloral é rapidamente absorvido e amplamente distribuído por todo o corpo e apresenta duas vias de administração: oral e retal. Os principais metabólitos do Hidrato de cloral são o tricloroetanol (TCE) e o ácido tricloroacético (TCA). No tecido hepático e extra-hepático, o hidrato de cloral é rapidamente convertido em tricloroetanol e ácido tricloroacético. O pico de concentração plasmática do TCE ocorre 20 a 60 min após a administração oral. O tempo de meia vida do TCE é de 4 a 12 h e do TCA é de 89 a 94 h (Malviya, Voepel-Lewis & Tait, 1997).

A álcool desidrogenase é responsável pela sua redução para tricloroetanol e está localizada no fígado e nos eritrócitos. Uma porção do tricloroetanol produzido é conjugado com o ácido glicurônico e excretado na urina. Uma porção do glicuronídeo tricloroetanol é secretado para a biliar e é sujeita a circulação entero-hepática. A oxidação do hidrato de cloral a ácido tricloroacético ocorre principalmente no fígado e nos rins através da aldeído desidrogenase usando nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) como um co-factor. A maior via de excreção dos metabólitos de hidrato de cloral é urinária (Buck, 1992).

O tricloroetanol possui uma capacidade de ligação às proteínas plasmáticas de 70% a 80 % e é bem distribuído em todos os tecidos do corpo, incluindo o líquido cefalorraquidiano, o leite materno, e a placenta.

O início de ação de hidrato de cloral é de 30 a 60 minutos após a administração, tanto oral ou retal e sua duração da ação pode variar de 2 a 8 horas. Algumas respostas individuais podem variar e o efeito sedativo pode durar até 24 horas. A meia

- vida de eliminação é dependente da idade e varia de 4 a 12 horas, e pode estender-se até 37 horas (Ratnapalan, 2013).

5.2.3. Eventos adversos

Aproximadamente 80% dos eventos adversos relatados com sedação em crianças estão relacionados com comprometimento respiratório (Malviya, Voepel-Lewis & Tait, 1997).

Os efeitos adversos são mais comumente vistos em jovens e em crianças menores de 6 meses, incluindo apneia, hipotensão, vômitos e sedação prolongada. A grande maioria das crianças recupera-se com pequenas intervenções como a administração de oxigênio e reposicionamento das vias aéreas, no entanto, até 2% dos pacientes podem necessitar de ventilação. Hiperatividade paradoxal também tem sido relatada com dosagens acima de 100 mg/kg. Existem relatos de insuficiência respiratória após a administração em lactentes e arritmias cardíacas, embora extremamente rara. Embora não seja um potente depressor respiratório, os seus efeitos sedativos podem causar obstrução das vias aéreas e, portanto deve ser usado com cautela em prematuros, devido à acumulação de metabólitos ativos, o desenvolvimento da acidose metabólica, e o potencial para predispor recém-nascidos a hiperbilirrubinemia conjugada e não conjugada (Ratnapalan, 2013).

Apesar do hidrato de cloral apresentar uma boa margem de segurança, ele pode causar obstrução e depressão respiratória, especialmente em doses altas, entre 75 a 100 mg/kg. Com doses de 80 mg/kg, esses eventos variam de 0 a 20% e incluem 6% de queda de saturação de oxigênio da hemoglobina e vômitos. (65) As reações adversas em doses terapêuticas incluem 4% de vômitos, 6% de hiperatividade e 4% de depressão respiratória moderada (Pershad, Palmisano & Nichols, 1999).

O risco de eventos adversos aumenta com a quantidade de medicação administrada. Com um sedativo foram observados 17 de 642 eventos (2,7%), com dois sedativos, 15 de 250 (6,0%) e com três sedativos, 8 de 55 eventos adversos (14,5%) (Hoffman *et al*, 2002).

5.2.4. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas ocorrem com álcoois, anticoagulantes, e furosemida. As substâncias cumarínicas e indandiônicas tem seus efeitos anticoagulantes aumentados. O hidrato de cloral deve ser evitado em crianças com gastrite, esofagite, úlcera péptica, e em crianças com hipertrofia de adenóide e porfiria, além, claro em crianças com hipersensibilidade ao hidrato de cloral.

O hidrato de cloral deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (clearance de creatinina $<0,8$ mL/s) ou em pacientes com disfunção hepática grave.

A adição de outros sedativos, tais como óxido nitroso em concentrações de 30% a 50% deve ser evitado, pois causa sedação profunda (Ratnapalan, 2013).

5.3. A palatabilidade dos medicamentos pediátricos

A rejeição de medicamentos desagradáveis é um reflexo da fisiologia da criança. De uma perspectiva evolucionária, os sentidos que avaliam o que é colocado na boca evoluíram para rejeitar o que é prejudicial e buscar aquilo que é benéfico. Quanto mais amargo e irritante o seu sabor, mais provável que o fármaco seja rejeitado pelas crianças (Mennella & Beauchamp, 2008). Por isso, para tratamentos orais, a palatabilidade é crucial para as crianças aderirem aos regimes terapêuticos (Winzenburg & Desset-brèthes, 2012). É muito comum que as crianças não queiram tomar a sua medicação devido o sabor amargo desagradável do medicamento, e isto pode acarretar em não adesão ao tratamento, originando uma piora no quadro do paciente (Suthar & Patel, 2011; Zheng & Keeney, 2006).

Medicamentos líquidos costumam ter sabor desagradável, e é necessário combinar vários adoçantes (edulcorantes) no mesmo produto para tornar o sabor do medicamento mais agradável. (Silva & Santos, 1994). Os edulcorantes mais usados pela indústria farmacêutica são a sacarose (açúcar), seus substitutos artificiais (sacarina sódica, ciclamato de sódio, aspartame, sucralose e acesulfame potássico) (Sasaki *et al*, 2002) e o sorbitol (Kumar, Rawlings & Beaman, 1993), porém muitas

vezes não são suficientes para mascarar de forma eficiente o sabor amargo de alguns fármacos necessitando assim da utilização de outras técnicas para se atingir este fim.

Para projetar um estudo de palatabilidade em crianças o European Medicines Agency (EMA), levou em consideração alguns parâmetros que foram considerados como elementos-chave, tais como:

- O teste deve ser curto e divertido, para não distrair a atenção das crianças;
- O procedimento deve ser tão fácil quanto possível, de modo que mesmo crianças muito jovens (por exemplo, pré-escolares) possa compreendê-lo;
- O número de variáveis a serem testadas deve ser limitado a um máximo de quatro, a fim de garantir uma avaliação mais confiável. (EMA, 2006).

Na fase de desenvolvimento de um novo produto pediátrico é comum que a avaliação sensorial seja realizada através de painel de humanos adultos sendo necessária a transposição do teste em crianças geralmente durante os ensaios de pesquisa clínica.

Um instrumento que pode ser utilizado para traçar o perfil sensorial das formulações em um curto prazo é a língua eletrônica. Infelizmente este instrumento ainda não está disponível para uso nas indústrias farmacêuticas brasileiras em função de seu elevado custo. No entanto não se tem dúvida que é a solução ideal na avaliação sensorial de preparações farmacêuticas evitando exposição do voluntário ao produto, fadiga sensorial e questões de comitê de ética para experimentação em seres humanos (LORENZ *et al*, 2009).

5.4. Problemática do uso oral de hidrato de cloral para anestesiá-las crianças.

A formulação oral líquida de hidrato de cloral apresenta um sabor desagradável, o que prejudica a aceitação da criança ao medicamento, isto pode ser minimizado através do uso de edulcorantes. Para melhorar o sabor da formulação pode-se adicionar 3g de sacarose para cada 5 ml. No entanto esta quantidade de açúcar pode originar cáries nas crianças. E em crianças diabéticas ou com intolerância a frutose, a

sua administração fica impossibilitada (Nunn & Williams, 2005; Patel, Campos & Fernandes, 2005).

A via retal pode ser uma opção quando existe alguma limitação para a administração das formas farmacêuticas orais, evitando também a problemática do sabor desagradável, no entanto existem relatos de sua variável absorção e possibilidade de baixa eficácia sedativa (Tetelbaum *et al*, 2005).

Em uma comparação entre o uso sublingual do hidrato de cloral e midazolam na sedação de crianças para ecocardiograma, foi verificado que as crianças choraram mais imediatamente após o uso de hidrato de cloral (40,9%) do que com o midazolam (19,7%). Vômitos foram anotados mais no uso de hidrato de cloral (13,6%) do que no midazolam (2,3%) (Layangool *et al*, 2008).

Uma grande dificuldade do Hidrato de cloral é que a sua sedação não é reversível. Pelo fato de ter um longo tempo de meia vida, é necessário um maior período de observação durante a recuperação, sendo que o comprometimento motor e a letargia podem persistir por mais de um dia (Malviya, Voepel-Lewis & Tait, 1997; Doyle & Colletti, 2006).

O tricloroetanol, metabólito ativo do hidrato de cloral, é um composto potencialmente carcinogênico, sendo responsável pelo efeito sedativo. Em humanos, 92% do hidrato de cloral administrado é convertido em TCE e 8% é convertido em TCA (Pereira e Silva, 2007; Godman & Gilman, 2012).

Em humanos, o hidrato de cloral é corrosivo a pele e a mucosa. Em doses terapêuticas pode causar reações alérgicas na pele e gastrite com náuseas e vômitos. A administração em crianças deve ter uma atenção especial, pois a superdosagem pode causar efeito corrosivo na mucosa orofaríngea. Os efeitos tóxicos apresentam depressão respiratória e hipotensão (Lin & Ma, 2006). Em bebês prematuros, pode ocorrer o aumento do risco de Kernicterus (icterícia grave, embora rara, que pode causar lesão cerebral e morte), pois o hidrato de cloral pode inibir a ligação da bilirrubina com a albumina sérica. Doses repetidas de hidrato de cloral estão associadas com colestase em recém-nascidos, no qual diminuem a taxa de depuração de bilirrubina conjugada (National Toxicology Program, 2002).

A genotoxicidade do hidrato de cloral tem sido testada *in vitro* e *in vivo* em vários ensaios. Foi observado o efeito genotóxico nos linfócitos em um estudo realizado com

18 crianças que receberam hidrato de cloral em doses de 50 mg/kg. Após a administração de hidrato de cloral, as culturas de linfócitos apresentaram um aumento de trocas de cromátides irmãs e a frequência de micronúcleos. Os metabólitos primários do hidrato de cloral, tricloroacético e tricloroetanol demonstraram gerar radicais livres e induzir peroxidação lipídica, o que pode ser a razão das alterações nas funções celulares e no dano genotóxico (Ikbal *et al* 2004).

Na França, o hidrato de cloral tem sua indicação limitada apenas a testes de função respiratória, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Nos Estados Unidos, a Academia Americana de Pediatria julgou insuficiente o potencial carcinogênico do hidrato de cloral, sendo considerado um sedativo de baixa incidência de toxicidade quando administrado oralmente e utilizado na dosagem preconizada por curto espaço de tempo. No Brasil, o hidrato de cloral está entre os fármacos mais utilizados para sedação, ao lado dos benzodiazepínicos e opióides (Krauss & Green, 2006).

Uma das maiores dificuldades quanto à administração do Hidrato de Cloral está relacionado ao seu sabor (Buck, 2005). Em um estudo realizado para determinar a segurança e eficácia da sedação do hidrato de cloral em exame de ecocardiografia transtorácica com 360 crianças, a administração oral não foi sucedida devido ao sabor amargo em 90 pacientes (20%), em 108 crianças (30%) ocorreu vômito logo em seguida a administração. Nesses pacientes a realização da administração retal foi necessária e desses, cerca de 20% apresentaram defecação logo em seguida à administração do Hidrato de cloral (Coskun, Yuksel & Onag 2001).

Chung e colaboradores também relataram dificuldades da administração deste fármaco em exames de imagem quando comparado com uma solução de Nembutal edulcorada com xarope simples sabor cereja. O interessante deste estudo foi o registro da aceitação das crianças e a impressão e preferência de seus pais. O resultado foi negativo para a solução de hidrato de cloral administrada já que a mesma não pode ser edulcorada nem aromatizada da mesma forma que a solução de Nembutal em função do volume final excessivo a ser administrado após aromatização (Chung *et al*, 2000).

5.5. Técnicas de mascaramento de sabor de formulações farmacêuticas pediátricas a base de hidrato de cloral

Na tentativa caseira de minimizar o problema da administração de medicamentos de sabor amargo em crianças, muitos pais administram os medicamentos misturados com alimentos, principalmente sucos de fruta e leite. Tal medida não é tecnicamente adequada já que existem vários estudos que mencionam possíveis interações de fármacos com uma grande variedade destes líquidos, porém esta prática ainda é utilizada até os dias de hoje por falta de disponibilidade no mercado da forma farmacêutica adequada ao paciente pediátrico e que garanta mínima palatabilidade ao medicamento (Buck, 2005, Koitabashi *et al*, 2006; Misaka *et al*, 2011; Wason, DiGiacinto & Davis, 2012; Nakamura & Ishikawa, 2014).

No âmbito industrial ainda é possível encontrar indústrias farmacêuticas que buscam novas tecnologias de mascaramento do sabor. O revestimento é a tecnologia mais eficiente para fármacos muito amargos, mas imperfeições no revestimento podem causar a redução na eficiência da técnica. E muitas vezes, o uso de adoçantes, aminoácidos e aromatizantes, acabam sendo insuficientes para mascarar o sabor amargo de alguns medicamentos (Suthar & Patel, 2011).

Assim, a estratégia de disfarce de sabor implica em uma variedade de tecnologias tais como:

- Formar uma barreira física entre a substância ativa e o paladar durante a absorção do fármaco através do revestimento;
- Alteração química do fármaco
- Granulação;
- Encapsulação;
- Modificar a solubilidade do fármaco com a utilização de resinas de troca iônica;

Com relação ao hidrato de cloral não são muitos os estudos em relação ao mascaramento de sabor do seu produto formulado, mas os que foram encontrados neste levantamento bibliográfico serão citados e discutidos a seguir.

Um estudo de eficácia e segurança da sedação via oral do hidrato de cloral em forma de xarope (formulação não revelada) para exames oftalmológicos foi realizado em 3500 crianças entre 4 meses e 6 anos de idade na dose de 25 mg/Kg. Uma

sedação adequada foi alcançada em 98% dos casos entre 30-40 minutos. Efeitos colaterais foram notados em 2% (70 crianças); 62 (1,77%) por irritação gástrica tiveram vômitos na primeira dose, destas, 52 (1,48%) foram, na mesma visita, novamente sedadas, porém misturando o xarope com suco de laranja sendo agora bem tolerado, e 10 (0,28%) vomitaram novamente mesmo após nova dose misturada ao suco. Estas 10 crianças foram chamadas após uma semana e o xarope foi administrado já na primeira dose misturado ao suco sendo então bem tolerado. Oito crianças mentalmente deficientes necessitaram realizar o exame sobre anestesia não sendo a sedação com o xarope de hidrato de cloral eficiente (Irfan, 2012).

Malamed relata a existência da forma de elixir do hidrato de cloral que possuiria sabor de xarope de laranja ou de ácidos cítricos para mascarar o sabor amargo. Ele recomenda ainda assim sua diluição em água ou em suco de laranja na tentativa de evitar as alterações gastrointestinais. Mesmo podendo ter efeitos adversos na absorção do fármaco pelo trato gastrointestinal, em crianças menores, o hidrato de cloral poderia também ser misturado com geléia, purê de maçã, comida para bebês ou iogurtes (Malamed, 2012).

Foi realizado um estudo, com crianças, para verificar a eficácia do hidrato de cloral como sedativo em exames oftálmicos. Inicialmente, foi acrescentado aroma de framboesa e ciclamato de sódio a uma solução de hidrato de cloral, não sendo esta solução bem aceita pelas crianças. Por fim, o hidrato de cloral foi dissolvido em uma solução contendo 70% de sacarose, acrescido de aroma de framboesa e corante groselha. Esta formulação teve uma melhor aceitação e ingerida quase que completamente pelas crianças a cada dose administrada (Noske & Papadopoulos, 1993).

Bustos-Fierro e colaboradores realizaram um estudo de estabilidade de uma preparação extemporânea de hidrato de cloral a 7% em xarope simples aromatizado com extrato fluido de laranjas amargas a 30 % em diferentes condições de estocagem e utilização. Os resultados demonstraram que a formulação teria uma estabilidade de 6 meses em qualquer uma das condições testadas. Neste trabalho não houve relato de avaliação sensorial da formulação produzida, mas indica a utilização de edulcorantes e aromatizantes no intuito de tornar o produto mais palatável (Bustos-Fierro et al, 2013).

Os artigos científicos encontrados até então só relataram o mascaramento de sabor do fármaco em estudo através de sua mistura a alimentos e ou pela a adição de edulcorantes e aromas às formulações farmacêuticas que não são eficientes quanto ao mascaramento do sabor. Em função do baixo número de artigos científicos encontrados durante a revisão bibliográfica partiu-se para a busca em base de patentes em todos os anos. Somente 30 patentes foram encontradas na pesquisa utilizando-se a palavra chave chloral hydrate. As patentes relevantes ao tema desta pesquisa estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Patentes em ordem cronológica envolvendo processos de alterações do hidrato de cloral de forma a melhorar sua palatabilidade.

Referência	Descrição resumida	Tipo de alteração
Schaerges, 1904.	O hidrato de cloral combina-se com acetona-clorofórmio em proporções moleculares, formando assim um produto de condensação de sabor não pungente e semelhante ao de cânfora. Ação hipnótica muito mais intensa do que a do hidrato de cloral.	Síntese Química
Alan, Stephenson & Petrow, 1962.	Métodos para preparação de um composto de híbrido de betaína com hidrato de cloral. - Preparação sólida (comprimidos, grânulos, cápsulas e supositórios) livre de características desagradáveis própria do hidrato de cloral. O novo composto é eficaz clinicamente como agente hipnótico.	Complexação
Brian & Pennat, 1966.	Complexo a base de dextrana e hidrato de cloral com ação hipnótica mais intensa e sem o gosto desagradável e ação irritante estomacal do hidrato de cloral.	Síntese Química
Degerholm & Sterner, 1966.	Composição de hidrato de cloral acetil glicineamida - Hipnótico sem o sabor e odor desagradável do hidrato de cloral.	Síntese Química
Nagai, Nanbu & Okada, 1981.	Clatratos de hidrato de cloral-ciclodextrina usado como analgésico hipnótico com poucos efeitos colaterais. Não apresenta gosto desagradável, diminui sua sublimação e reduz a irritação gástrica. É produzido pelo contato entre a ciclodextrina com o hidrato de cloral em meio aquoso.	Complexação
Francois, 1989.	Novas composições farmacêuticas de ação hipnótica baseadas em hidrato de cloral em cápsulas de gelatina contendo hidrato de cloral- suspenso ou dissolvido em solvente de alta viscosidade. A nova composição é mais estável e melhor tolerada que o hidrato de cloral puro.	Encapsulamento
Singh & Jain, 2006.	A invenção está relacionada com uma nova preparação farmacêutica de dissolução rápida na forma de comprimido bucal de dissolução rápida com sabor doce prolongado.	Farmacotécnica

Dietrich, Linder & Ney, 2010.	Trata-se de uma preparação em que o hidrato de cloral é uniformemente disperso em uma matriz excipiente composta por um ou mais excipientes selecionados do grupo de álcoois graxos, triglicerídeos, glicerídeo parcial e éster de ácido graxo.	Dispersão sólida
-------------------------------	---	------------------

A partir da tabela 1, pode-se observar que alguns produtos e processos a base de hidrato de cloral programados para o incremento da palatabilidade do mesmo foram patenteados ainda na década de 60-80. Desde então é muito pequeno o interesse das empresas farmacêuticas neste ramo o que pode ser percebido em função do baixo número de patentes solicitadas. Vale ressaltar que se desconhece a continuidade comercial dos produtos que tiveram patentes depositadas nas décadas de 60-80.

Pela natureza das patentes solicitadas e apresentadas na tabela 1, pode-se observar que tentou-se e tenta-se resolver o problema da palatabilidade no insumo farmacêutico ativo do hidrato de cloral, realizando alterações químicas e até mesmo físicas no insumo farmacêutico ativo puro para só então depois incorporá-lo aos produtos formulados. Este fato é importante e mostra-se ser uma alternativa para resolver o problema do sabor amargo do mesmo pois sua utilização misturado a sucos de fruta e outros alimentos e até mesmo formulado com edulcorantes artificiais ou não e aromas não é suficiente.

6. CONCLUSÃO

Com base na revisão bibliográfica realizada observamos que a grande problemática da formulação oral de hidrato de cloral para sedar as crianças é o seu sabor amargo desagradável e sua tendência em causar alterações gastrointestinais. Existe uma recusa muito grande por parte das crianças no momento da administração do hidrato de cloral em solução. Percebe-se, no entanto, que a terapêutica no Brasil ainda assim prefere usar esta forma farmacêutica ao lugar da forma retal para a sedação das crianças em procedimentos diversos no ambiente hospitalar e odontológico, visto sua eficácia e segurança no uso. A questão toxicológica do metabólito ativo do hidrato de cloral (tricloroetanol) não apresenta solução tecnológica no momento, mas este trabalho serve para deixar sinalizado que tal fato não pode ser negligenciado e pesquisas para evitar este tipo de problema devem ser fomentadas.

O forte sabor amargo das formulações é de fato um grande desafio a ser resolvido. As soluções de mascaramento de sabor das formulações pediátricas à base de hidrato de cloral não são muito relatadas na literatura e as existentes são as utilizadas na farmacotécnica clássica baseadas no uso do sistema edulcorante/aromatizante e que, ainda assim, não mascaram de forma adequada o produto. Além disso, toda atenção deve ser dada no momento do desenvolvimento deste tipo de produto já que o ideal é evitar o uso da sacarose por ser cariogênica e por não ser indicada para os pacientes diabéticos. Outra limitação é a avaliação sensorial dos produtos formulados em painel com humanos e a falta de disponibilidade em território nacional, do recurso instrumentado dedicado à área farmacêutica.

Na pesquisa da base de patentes pode-se encontrar algumas soluções tecnológicas que prometem a melhoria do sabor do hidrato de cloral, seja por alteração química da molécula ou por técnicas de formação de material híbrido geralmente associado a algum tipo de polímero. No entanto não foi encontrado nesta pesquisa a implementação e continuidade destes produtos no mercado.

Visto o número de citações na literatura quanto a tentativa de mascaramento de sabor através da mistura do medicamento a alimentos, entende-se essa atitude como desespero de causa dos pais e cuidadores destas crianças. Não é possível desta forma garantir a estabilidade físico-química da solução medicamentosa final, e nem como evitar possíveis interações entre os ingredientes, além da possibilidade de uma inadequada absorção do medicamento. No entanto sabe-se que esta é ainda a única forma de se conseguir a administração adequada do medicamento em qualquer lugar e a qualquer custo. Qual pai ou mãe não faria qualquer coisa para seu filho recuperar a saúde?

A busca do estado da arte das técnicas de mascaramento de sabor do hidrato de cloral mostrou-se bastante importante e poderá subsidiar futuras pesquisas para o melhoramento desta formulação farmacêutica proporcionando maior aceitabilidade da medicação e maior conforto aos pacientes pediátricos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLAH, C.; HANNALLAH, R. Premedication of the child undergoing surgery. **Middle East Journal of Anesthesiology**. 2 (21), 165-176, 2001.

ALAN, T.; STEPHENSON, O.; PETROW, V. British Drug Houses Ltd, Compound of betaine and chloral and method for preparing same. United States patent **US3028420A**, 1962.

Brasil. FARMACOPEIA BRASILEIRA, 5ª ed.,2010.

BRIAN, T.; PENNAT, G.; BENDER L. Pharmaceutical compositions. United Kingdom Patent **1046612-A** , 1966.

BROOME, E.; ROGERS, L.; KNALF, A. Integrative literature reviews in the development of concepts. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. Cap.12, p. 193-215.

BUCK, L., Chloral Hydrate Use During Infancy. **Neonatal pharmacology quarterly**, 1, 31-7, 1992.

BUCK, L. The Use Of Chloral Hydrate In Infants And Children. **Pediatric pharmacotherapy**, 11 (9), 2005.

BUSTOS-FIERRO, C.; OLIVERA, E.; MANZO, G.; JIMÉNEZ-KAIRUZ, F. Stability Evaluation Of 7% Chloral Hydrate Syrup Contained In Mono And Multi-Dose Bottles Under Room And Refrigeration Conditions, **Farmacia Hospitalaria**, 37(1), 4-9, 2013.

CARVALHO W.; TROSTER E. Sedation And Analgesia At The Emergency Room. **Journal of Pediatrics**. 75 (2), 249-306, 1999.

CHUNG, T.; HOFFER, A.; CONNOR, L.; ZURAKOWSKI, D.; BURROWS, E. The Use Of Oral Pentobarbital Sodium (Nembutal) Versus Oral Chloral Hydrate In Infants Undergoing Ct And Mr Imaging ± A Pilot Study. **Pediatric Radiology**. V 30, 332 - 335, 2000.

COOK, B.; BASS, J.; NOMIZU S.; ALEXANDER, M. Sedation Of Children For Technical Procedures Current Standard Of Practice. **Clinical Pediatrics**, 31(3), 137-142, 1992.

COSKUN, S.; YUKSEL, H.; ONAG, A. Chloralhydrate in children undergoing echocardiography. **Indian Journal of Pediatrics**, Turkey, 68, 319-322, 2001.

CREAN, P. Sedation and neuromuscular blockade in pediatric intensive care; practice in the united kingdom and north america. **Pediatric Anesthesia**, 14 (6), 439 – 42, 2004.

DALAL, P.; MURRAY, D.; COX, T.; MCALLISTER, J.; SNIDER, R. Sedation And Anesthesia Protocols Used For Magnetic Resonance Imaging Studies In Infants: Provider And Pharmacologic Considerations. **Anesthesia & Analgesia**, 103(4), 863-8, 2006.

DEGERHOLM, A.; STERNER, B.; FERROSAN, A. Hypnotic composition containing reaction product of chloral hydrate and acetylglycineamide, United States patent US 3266986 A, 1966.

DIETRICH, R.; LINDER, R.; NEY, H.; TAKEDA, H. **Pharmaceutical preparation comprising an active dispersed on a matrix**. Canada Patent CA 2430828 C, 2010.

DOYLE, L.; COLLETTI, E. Pediatric Procedural Sedation And Analgesia. **Pediatric Clinics of North America**. 53, 279– 292, 2006.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Reflection Paper: Formulations Of Choice For The Paediatric Population. Londres, Julho, 2006.

EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY , CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use, PDCO - Pediatric Committee. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Pediatric Use, 2013.

FRANCOIS, D. Novel Pharmaceutical Compositions Having A Hypnotic Action Based On Chloral Hydrate. France Patent 2624012-A1, 1989.

GAUILLARD, J.; CHEREF, S.; VACHERONSTRAM, N.; MARTIN, J. Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten? **Encephale** 2002 May; 28(3) 200-204. GIL, A. C.,

Como elaborar projetos de pesquisa, 4ª Ed., São Paulo, Atlas, 2002.

GODMAN E GILMAN. As bases farmacológicas terapêuticas. 12 ed. Editora Guanabara; 2012.

HEISTEIN, L.; RAMACIOTTI, C.; SCOTT, W.; COURSEY, M.; SHEERAN, P.; LEMLER, M. Chloral Hydrate Sedation For Pediatric Echocardiography: Physiologic Responses, Adverse Events, And Risk Factors. **Pediatrics**. 117(3), 434-441, 2006.

HOFFMAN, M.; NOWAKOWSKI, R.; TROSHYNSKI, J.; BERENS, R. Weisman, s., risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an american academic of pediatric. **Pediatrics**. 109 (2), 236-43, 2002.

IRFAN, S. Adequate Examination Possible Under Sedation With Chloral Hydrate. **Pakistan Journal of Ophthalmology**, 28 (2), 91–94, 2012.

IKBAL, M.; TASTEKIN, A.; DOGAN, H.; PIRIM, I.; ORS, R. The Assessment Of Genotoxic Effects In Lymphocyte Cultures Of Infants Treated With Chloral Hydrate. **Mutation Research**, 564 (2), 159-164, 2004.

KOITABASHI, Y.; KUMAI, T.; MATSUMOTO, N.; WATANABE, M.; SEKINE, S.; YANAGIDA, Y.; KOBAYASHI, S. Orange Juice Increased The Bioavailability Of Pravastatin, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coa Reductase Inhibitor, In Rats And Healthy Human Subjects. **Life Sciences**, 78, 2852 – 2859, 2006.

KRAUSS, B.; GREEN, S. Procedural sedation and analgesia in children. **Lancet**, 4, 367 (9512), 766-80, 2006.

KUMAR, A.; RAWLINGS, R.; BEAMAN, D. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. **Pediatrics**, 91, 927-33, 1993.

LAGO, M.; PIVA, P.; GARCIA, R.; SFOGGIA, A.; KNIGHT, G., RAMELET, A. Analgesia E Sedação Emm Situações De Emergência E Unidades De Tratamento Intensivo Pediátrico. **Journal of Pediatric**, 79(2), 223-230, 2003.

LAYANGOOL, T.; KIRAWITTAYA, T.; ATTACHOO, A.; INTASORN, Y.; OUNJAREON, C. A Comparison Of Oral Chloral Hydrate And Sublingual Midazolam Sedation For Echocardiogram In Children. **Journal of the Medical Association of Thailand**, 9 (3), 2008.

LIN, C.; M, Y. Severe Esophageal Burn Following Chloral Hydrate Overdose In Na Infant. **Journal of the Formosan Medical Association**, 105 (3), 235-7, 2006.

LORENZ, J.; REOB, P.; HENDL, O.; WORTHINGTOND, H.; PETROSSIAN, V. Evaluation Of A Taste Sensor Instrument (Electronic Tongue) For Use In Formulation Development. **International Journal of Pharmaceutics**, 367, 65–72, 2009.

MALAMED, S. Sedação em odontologia. 5ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012.

MALVIYA, S.; VOEPEL-LEWIS, T.; TAIT, R. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. **Anesthesia & Analgesia**, 85(6), 1207-13, 1997.

MARTINDALE – The Extra Pharmacopoeia. 29ª Edição. 1989.

MENNELLA, A.; BEAUCHAMP, K. Optimizing oral medications for children. **Clinical Therapeutics**, 30 (11), 2120 – 2132, 2008.

MENNITI-IPPOLITO, G.; RASCHETTI, R.; DAS CAS, R.; GIAQUINTO, C.; CANTARUTTI, L. Active Monitoring Of Adverse Drug Reactions In Children. **Italian Pediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group**. May 6;355 (9215) 1613-4, 2000.

MISAKA, S.; NAKAMURA, R.; UCHIDA, S.; TAKEUCHI, K.; TAKAHASHI, N.; INUI, N.; KOSUGE, K.; YAMADA, S.; WATANABE, H. Effect of 2 weeks consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period crossover study in healthy japanese volunteers. **Clinical Therapeutics**, 33 (2), 246 – 252, 2011.

MIYAKE, S.; REIS G.; GRISI, S. Sedation and analgesia for children. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 44(1), 56-64, 1998.

NAGAI, T.; NANBU, N.; OKADA, Y.; TEIJIN, L. Novel Clathrate Compound And Medicine Containing The Same. Japanese Patent JP56100729, 1981.

NAKAMURA, H.; ISHIKAWA, Y. How do japanese children take their medicines, and what are pharmacists and paediatricians doing about it? **International Journal of Pharmaceutics**, in press, 2014.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Technical report on the toxicology and carcinogenesis study os chloral hydrate. 2002.

NOSKE, W.; PAPADOPOULOS, G. Chloral hydrate for pediatric ophthalmologic examinations. **German journal of ophthalmology**, 2, 189-193, 1993.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation Of Medicines For Children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 59, 674-6, 2005.

PATEL, B.; CAMPOS, R.; FERNANDES, A. Formulation And In Vitro Evolution Of Chloral Hydrate Rectal Suppositories For Pediatric Use. 2nd Congress of the

Portuguese Society of pharmaceutical sciences and 6th Congress of the Portuguese-Spanish Chapter of the controlled Release Society, 31 March 2 April, 2005, Coimbra, Portugal.

PERSHAD, J.; PALMISANO, P.; NICHOLS, M.; Chloral Hydrate: The Good And The Bad. **Pediatric Emergency Care** 1999 Dec;15(6): p. 432-435.

PLAYFOR, S.; JENKINS, I.; BOYLES, C.; DAVIES, G.; HAYWOOD, T. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. **Intensive Care Medicine**, 32 (8), 1125-36, 2006.

PEREIRA, S.; GOMEZ, S.; MÁXIMO, A.; SIMÕES, C. Sedation and Analgesia in Neonatology. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 57, 575-587, 2007.

RATNAPALAN, S. Chloral hydrate sedation in children. **Clinical Pediatrics**, November 6, 2013.

SASAKI, Y.; KAWAGUCHI, S.; KAMAYA, A.; OHSHITA, M.; KABASAWA, K.; IWAMA, K. The Comet Assay With 8 Mouse Organs: Results With 39 Currently Used Food Additives. **Mutation Research**, 519, 103-19, 2002.

SCHAERGES, C.; HOFFMANN L. Chloral-acetone-chloroform and process of making same. United States patent US 778277 A, 1904.

SILVA, S.; SANTOS, C. Medicamentos pediátricos e risco de cárie - uma revisão. **Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru**, 2, 15-21, 1994.

SINGH, A.; JAIN, R.; Panacea Biotec Limited, Fast dissolving composition with prolonged sweet taste. United States patent US 7122198 B1, 2006.

STRACCIOLINI, A. Chloral Hydrate. **Clinical Toxicology Review**, 21 (1), 1998.

SUTHAR, M.; PATEL, M. Formulation And Evaluation Of Taste Masked Suspension Of Metronidazole. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, 3 (1), 16-19, 2011.

TAKETOMO, C.; HODDING, J.; KRAUS, M. Pediatric Dosage Handbook. 8th Edition. Chicago: Lexi-Comp Inc – **American Pharmaceutical Association**, 2000.

TETELBAUM, M.; FINKELSTEIN, Y.; NAVA-OCAMPO, A.; KOREN, G. Understanding Drug In Children: Pharmacokinetic Maturation. **Pediatric in review**, 26, 315-322, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Guia Farmacoterapêutico Dos Hospitais Universitários Da Universidade Federal Do Ceará 2013 - 2014. Fortaleza, 2013.

WAGH, D.; GHADLINGE, V. Taste masking methods and techniques in oral pharmaceuticals: current perspectives. **Journal of Pharmacy Research**, 2(6),1049-1054, 2009.

WASON, S.; DIGIACINTO, L.; DAVIS, W. Effects Of Grapefruit And Seville Orange Juices On The Pharmacokinetic Properties Of Colchicine In Healthy Subjects. **Clinical Therapeutics**, 34 (10) 2161 - 2173, 2012.

WINZENBURG. G.; DESSET-BRÈTHES, S. Industry Perspective On Palatability Testing In Children - Two Case Studies. **international journal of pharmaceutics** 435, 131–151, 2012.

ZHENG, J.; KEENEY, P. Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue. **International Journal of Pharmaceutics**, 310, 118–124, 2006.