

Desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas à base de furosemida

Development of liquid pharmaceutical dosage forms based on furosemide

Maria Aparecida Alexandre Josino^{*1}, Ederson Laurindo Holanda de Sousa¹, Aline de Assis Sousa¹, Said Gonçalves da Cruz Fonseca¹

¹Universidade Federal do Ceará; Departamento de Farmácia
Laboratório de Farmacotécnica, Fortaleza, Ceará, Brasil.

* Correspondência:

Endereço: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Rua Alexandre Baraúna, 949 - Bairro Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-160, E-mail: lininhasousa_@hotmail.com

RESUMO

Muitos fármacos disponíveis no mercado não são autorizados para uso em pacientes pediátricos, nem se apresentam com formulações adequadas, tornando-se necessárias manipulações de fórmulas magistrais, principalmente no âmbito hospitalar. O uso de medicamentos *off-label* ou *unlicensed* facilita nessa busca de uma terapia adequada para algumas patologias na pediatria. A furosemida é um diurético de alça que produz um efeito potente de ação rápida e de curta duração. Nesse contexto, desenvolver formas farmacêuticas líquidas a partir de furosemida apresentada como insumo ativo e como comprimidos para utilização em pediatria torna-se relevante. Para avaliação da qualidade foram utilizadas as técnicas de CCD, varredura espectrofotométrica, curva de calibração por espectrofotometria, comportamento reológico, densidade, caracteres sensoriais, pH e determinação do teor de ativo; para a preparação trituração, levigação, suspensão ou dissolução; o estudo de estabilidade transcorreu durante o período de 90 dias após a preparação. Foi demonstrada uma boa estabilidade química das formulações, sem degradação do ativo. As preparações com veículo GUTE apresentaram comportamento pseudo-plástico, com ótima estabilidade física das suspensões, os valores de densidades mantiveram-se praticamente constantes durante 90 dias, bem como o pH das formulações ácidas. Pode-se estabelecer um prazo de validade de 60 dias para as preparações líquidas orais à base de furosemida.

Palavras-chave: Manipulação; Pediatria; Furosemida; Estabilidade.

ABSTRACT

Many drugs on the market are not authorized for use in pediatric patients, in addition to not being part in suitable formulations, making it necessary manipulations of compounded formulations, especially in hospital. The use of drugs off-label or unlicensed that facilitates finding a suitable therapy for some diseases in pediatrics. Furosemide is a loop diuretic that produces a potent effect of fast action and short duration. In this context, to develop a liquid drug dosage forms from furosemide presented as an active ingredient and as tablets for use in pediatrics are relevants. In order to quality evaluation, techniques were used such as TLC, scanning UV spectrophotometry, calibration curve by spectrophotometry, rheologic behavior, density, sensory character, pH and assay; for preparation: grinding, levigation, suspending or dissolution, the stability study during the elapsed 90 days after preparation. It has been demonstrated a good chemical stability of the formulations without degradation of the furosemide. The preparations with vehicle GUTE showed pseudo-plastic behavior with optimum physical stability of the suspensions, the density remained virtually constant for 90 days, as well the pH of acidic formulations. It was possible to establish 60 days as an shelf live for oral liquid dosage forms based in furosemide.

Keywords: Manipulation; Pediatrics; Furosemide; Stability.

INTRODUÇÃO

A manipulação permite para o paciente uma exclusividade no medicamento para seu perfil fisiopatológico e que muitas vezes se apresenta como importante alternativa terapêutica. A maioria das substâncias que estão aprovadas em determinadas especialidades farmacêuticas, existe no mercado apenas em algumas dosagens e em formas galênicas específicas que não permitem a utilização por alguns grupos de doentes, como: na geriatria, pediatria, oncologia e doentes com dificuldade de deglutição (CONCEIÇÃO, 2009; ROQUE, 2008).

A evolução e pesquisa em medicamentos para pediatria começou em 2000, quando ocorreu a *International Conference on Harmonization (ICH) Guidance for Industry: Clinical Investigation of Medicinal Products in Pediatric Population* com participação de Estados Unidos, Japão e União Europeia. Essa conferência tinha como objetivo uma orientação, encorajamento e desenvolvimento de formulações pediátricas com segurança, eficácia e ética para os usuários desses medicamentos (ICH, 2000). Em 2002 a Comissão Europeia publicou um documento de consulta *Better Medicines for Children*, alertando para a necessidade de medicamentos adequados ao uso pediátrico (EUROPEAN COMMISSION, 2002).

Depois disso, com o Regulamento Europeu nº 1901/2006 de 12 de Dezembro de 2006, foram criadas medidas que facilitam o desenvolvimento e o acesso a medicamentos para uso pediátrico. Com esse regulamento ocorreu um incentivo para as indústrias farmacêuticas apresentarem para os seus produtos um plano de investigação pediátrico, prolongando o tempo de patente desses produtos.

Por mais que se tenha observado um desenvolvimento nas pesquisas de medicamentos para pediatria, ainda existe escassez na produção e pesquisa de medicamentos para crianças. Devido a essa carência vários países têm praticado o uso de medicamentos *off-label* ou *unlicensed* (FERREIRA, 2012; CONROY, 2003).

Os medicamentos com nome *off-label* ou *unlicensed* referem-se às prescrições de medicamento registrado para um determinado uso que não está incluído na informação do produto. Pode ser destacado como uso *off-label* indicações terapêuticas não aprovadas para uso devido à idade, dose, frequência da administração do produto farmacêutico e ou apresentação. Medicamentos *unlicensed* (sem licença) são aqueles que não foram registrados para serem usados na forma como estão sendo, por exemplo, o ato de triturar comprimidos para a preparação de suspensão extemporânea (CONROY, 2005).

Quando são administrados todos os excipientes que estão contidos na forma sólida, a grande dúvida que se questiona é sobre as reações adversas ou de hipersensibilidade que podem ocorrer em pacientes com grandes riscos, como os neonatos. Além disso, são utilizados de forma muito usual a sacarose (xarope simples contendo 85%) e sorbitol (solução contendo

70%) em veículos líquidos para preparar as formulações, sendo um grande risco para crianças com diabetes, com alguma hipersensibilidade a algum dos componentes do veículo, e também por serem hiperosmóticos.

A furosemida é um diurético de alça que produz um efeito potente de ação rápida e de curta duração. Bloqueia o sistema co-transportador de Na^+ , K^+ , 2Cl^- localizado na membrana celular luminal do ramo ascendente da alça de Henle. Portanto, a eficácia da furosemida depende do fármaco alcançar o lúmen tubular via um mecanismo de transporte aniônico (RANG et al., 2012). Seu uso é indicado para casos de Hipertensão arterial em estágios 1 e 2 (leve e moderada); edema devido a distúrbios cardíacos, hepáticos e renais e no tratamento de edemas devido a queimaduras (SANOFI-AVENTIS, 2014).

A literatura médica tem apresentando um número crescente de estudos que mostram a utilização de furosemida em crianças que apresentam edema pulmonar recorrente ou função cardíaca comprometida (MONTE et al., 2005; SILVA FILHO, 1998).

Nessas situações, indica-se a terapia com diuréticos, preferencialmente a furosemida, pois alguns autores acreditam que, além do efeito diurético, essa droga tenha um efeito pulmonar direto, melhorando a complacência e a resistência de vias aéreas (MONTE, 2005).

No Brasil, não se encontra disponível a forma farmacêutica líquida oral contendo furosemida, dispondo-se apenas das formas de comprimido e injetável. Sabendo disso, faz-se necessário desenvolver uma formulação na concentração 4mg/mL para atender as necessidade dos pacientes que apresentam algum edema pulmonar devido ICA (Insuficiência Cardíaca Aguda). No exterior temos apenas a solução oral na concentração de 10mg/mL, sendo muito arriscado seu uso em pacientes neonatos (MHR, 2011).

Dentro desse contexto, o objetivo do presente trabalho é a obtenção de uma forma farmacêutica oral líquida de furosemida a partir do ativo e do comprimido a fim de que seja administrada em pacientes pediátricos, avaliando a estabilidade físico-química das formulações e otimizar os respectivos métodos de preparação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram usados: substância ativa do fornecedor Valdequímica®, validade 03/2014, lote 017618; comprimidos do laboratório Teuto®, validade 09/2014, lote 903279; excipientes (sacarose, flavorizantes - cereja, menta e morango - do fornecedor Novo Aroma); veículo farmacêutico GUTE (desenvolvido a base de goma xantana); solventes e reagente grau analítico; e frascos plásticos e vidros opacos com capacidade de 250mL utilizados como embalagem primária.

Identificação da furosemida por cromatografia em camada delgada analítica (CCDa)

Foi preparada solução de furosemida na concentração final de 0,1mg/mL em NaOH 0,01M. Colocou-se a amostra no capilar e transferiu-se para placa cromatográfica de sílica gel GF254 com 0,2 mm de espessura, que, depois de seca, foi colocada em uma cuba de vidro com fase móvel para ocorrer a eluição. O eluente utilizado foi 1-propanol, acetato de etila, água destilada e hidróxido de amônio, na proporção 50:30:15:5. Este procedimento foi utilizado para a referência e para as preparações nas formas de solução e suspensão.

Varredura espectrofotométrica da furosemida

Foram preparadas soluções de furosemida em NaOH 0,01M nas concentrações finais de 0,25; 0,5; 1,0; 1,5 e 2,0 µg/mL e realizadas leituras das absorbâncias em espectrofotômetro, em modo varredura na faixa de comprimento de onda de 200 a 400nm.

Curva analítica para dosagem da furosemida

Foram utilizadas soluções de furosemida em NaOH 0,01M nas concentrações finais de 0,5; 1,0 e 2,0 µg/mL sendo submetidas a leitura no espectrofotômetro nos comprimentos de ondas 229, 271 e 331nm. Com os dados coletados foi construída planilha no Excel® e determinados o coeficiente angular, o linear e o de correlação por regressão linear, utilizando-se os dados para determinação do teor de furosemida nas amostras, sendo realizada tal determinação a cada dia em que as avaliações quantitativas foram realizadas.

Determinação do peso médio dos comprimidos de furosemida 40mg

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de furosemida 40 mg em balança analítica e, com os resultados, foi determinado o peso médio e a amplitude de variação da forma que está descrita no item 5.1.1 da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Preparações das formas líquidas de furosemida

Pesou-se 2g de furosemida e adicionou-se, sob agitação mecânica, a um cálice de 500mL contendo 400 ml do veículo GUTE e homogeneizou-se. A preparação foi dividida em duas porções de 200 ml em cálices de 250mL. Na preparação **1A** (suspensão) logo foi flavorizada com flavorizante de morango, completado o volume para 250 ml, envasada e rotulada. Com a preparação **1B** (solução) depois de colocar no cálice, foi adicionado uma q.s.p. de NaOH 1M para alcalinização e em seguida foi flavorizada com flavorizante de morango, completado o volume, envasada e rotulada.

Na segunda preparação foram utilizados também os comprimidos de 40mg. Os comprimidos após determinação do peso médio foram triturados no moinho e pesados duas porções de pó equivalentes a 100 comprimidos (4g de furosemida). Após a primeira

pesagem equivalente a 100 comprimidos, o pó foi adicionado ao veículo GUTE sob agitação mecânica, sendo depois adicionado uma q.s. de água, completando o volume com GUTE até 1000mL. Dessa preparação foram separadas quatro amostras com 250mL, sendo uma amostra sem flavorizante e as outras três foram flavorizadas com cereja, morango e menta. Sendo respectivamente denominadas de: **2C**, **2D**, **2E**, **2F** (suspensões). Na segunda preparação com a segunda pesagem, o procedimento anterior quase todo se repete, sendo substituído o volume de água pela solução de NaOH 1M. Posteriormente, as amostras foram flavorizadas seguindo a mesma ordem de flavorizantes anterior, e denominadas **2G**, **2H**, **2I**, **2J** (soluções).

Além dessas, prepararam-se amostras com xarope simples onde foram pesados cerca de 2g de furosemida pó que, sob agitação mecânica, foram adicionados ao xarope simples em um cálice de 500mL. A preparação foi dividida em dois cálices de 250mL, preparação **3A** (suspensão) e **3B** (solução). Nessa última, foi adicionado q.s. de NaOH 1M para alcalinização seguido da adição de flavorizante de morango.

Determinação da densidade relativa das formas líquidas de furosemida

Todas as preparações foram submetidas à determinação de densidade relativa através de um picnômetro de vidro, como descrito no item 5.2.5 da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Determinação do teor de furosemida nas formulações

Das preparações líquidas de 4mg/mL foi retirada uma alíquota de exatamente 10g, pesada dentro de balão volumétrico de 100ml completando-se o volume com NaOH 0,01M. Em seguida, retirou-se uma alíquota de 1ml e transferida para balão volumétrico de 25ml completando o volume com NaOH 0,01M. As leituras espectrofotométricas foram realizadas empregando como branco uma solução do veículo submetida às mesmas diluições da amostra em NaOH 0,01M, nos comprimentos de ondas já mencionados, e o cálculo do teor foi realizado empregando como referência uma curva analítica para determinação do teor de furosemida obtida no dia da análise.

Determinação do comportamento reológico e viscosidade

Foram utilizados 100mL de cada formulação líquida manipulada e transferida para frasco cilíndrico. Mergulhou-se o fuso L2 na amostra, e depois este foi acoplado ao viscosímetro ThermoHaake 6L previamente nivelado e submetido ao auto teste. A leitura da viscosidade realizada sob velocidades de 0,3 a 200 rpm.

Determinação de pH

Determinação realizada em medidor de pH com eletrodo de vidro composto, previamente calibrado com tampão pH 7,0 e 4,0. Leituras realizadas após estabilização do valor apresentado no display.

Análise organolépticas

Após a manipulação das formulações e durante o período de 90 dias foram avaliadas as características organolépticas como: cor, sabor e textura. Para melhor identificar essas características as avaliações foram realizadas visualmente e com degustação das formulações.

Determinação do volume de sedimentação

A avaliação do volume de sedimentação foi realizado por período de 10 dias, em que 100mL de cada amostra (1A, 2A e 3A) foi transferida para proveta de vidro e colocada em um local sem turbulência para que fosse observado qual o volume de sedimento de cada amostra ao longo e ao final do período de observação.

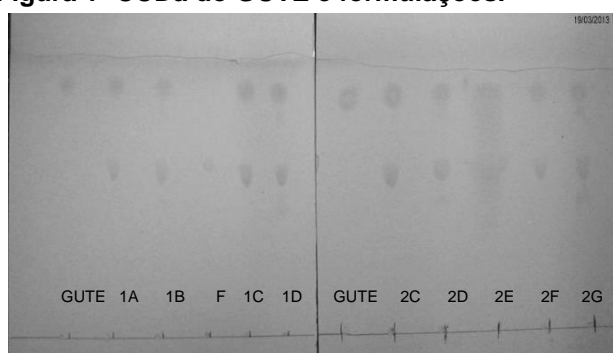
Estudo de estabilidade

Amostras das preparações líquidas foram avaliadas ao longo do período de 90 dias, em avaliações quinzenais, quanto ao seu perfil de qualidade físico e químico. A avaliação física das formulações contempla o comportamento reológico, verificação do pH, densidade e as características organolépticas de cada formulação. Na avaliação química foi realizada a determinação do teor de furosemida com cada preparação. Os dados obtidos em cada um dos parâmetros analíticos foram tabulados em planilha eletrônica e transformados em tabelas e gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

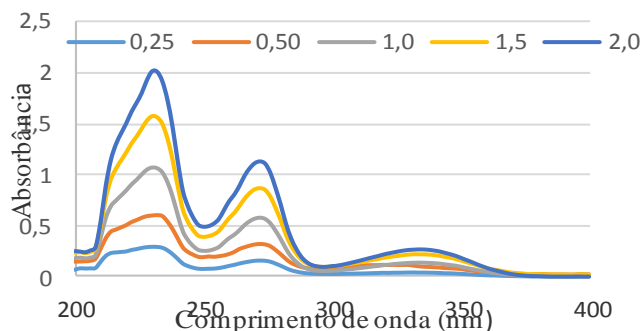
Na CCDa realizada, percebe-se a presença de duas manchas na placa cromatográfica (figura 1), para as amostras formuladas com GUTE. Sendo a primeira mancha (menor Rf) indicativo da presença da furosemida e a segunda (maior Rf) da presença de parabenos. Portanto, demonstrou-se uma identificação nítida da furosemida em cada formulação através do sistema cromatográfico utilizado.

Figura 1- CCDa do GUTE e formulações.



A varredura espectrofotométrica realizada mostra que a furosemida possui máximos de absorvância em três comprimentos de ondas (229, 271 e 331nm) (figura 2), sendo esses os comprimentos de ondas que foram utilizados para fazer a análise de cada formulação preparada.

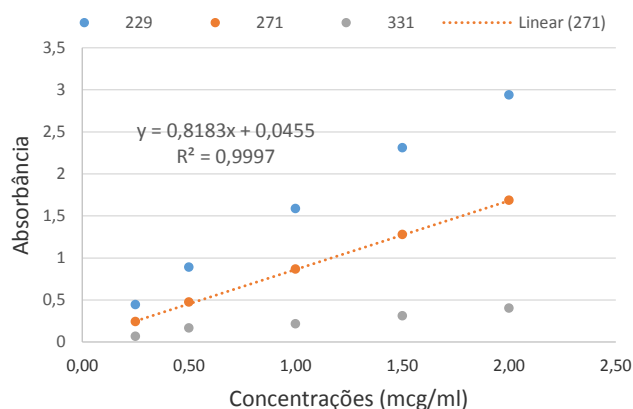
Figura 2 - Varredura de espectrofotometria da furosemida entre 200 e 400nm, com concentrações expressas em µg/ml.



A figura 3 apresenta as três retas com os coeficientes angulares e lineares obtidos a partir das absorvâncias das soluções de diferentes concentrações, medidas nos comprimentos de onda 229, 271 e 331nm. Em 271nm tem-se o menor coeficiente linear, demonstrando possuir um menor grau de interferência. Todos esses comprimentos de ondas apresentaram um coeficiente angular maior que zero, e com excelente coeficiente de determinação (R^2), demonstrando a estreita correlação existente entre absorvância e concentração, e com isso a possibilidade de se empregar esse método na avaliação quantitativa da furosemida. Em 229 nm tem-se o maior coeficiente angular, no entanto, realizar as análises nesse comprimento pode significar maiores interferências, uma vez que grande quantidade de substâncias apresentam absorção neste comprimento de onda.

Figura 3- Curvas de calibração nos comprimentos de ondas escolhidos.

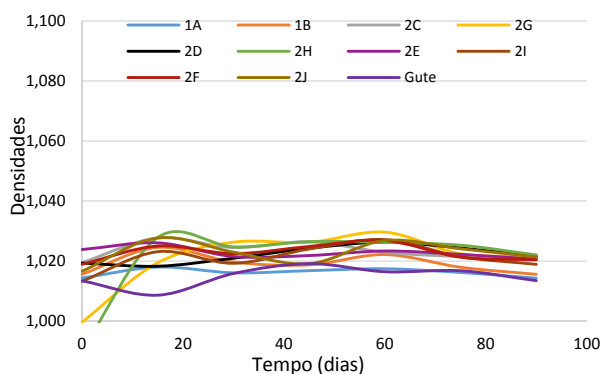
Os resultados para peso médio dos 20 comprimidos (40mg) foi de 0,1997mg, que apresentou



se dentro dos valores de limite de variação $\pm 7,5\%$ (0,185mg - 0,212mg). Portanto, todos os comprimidos estão dentro dos limites aceitáveis e permitidos pela Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.

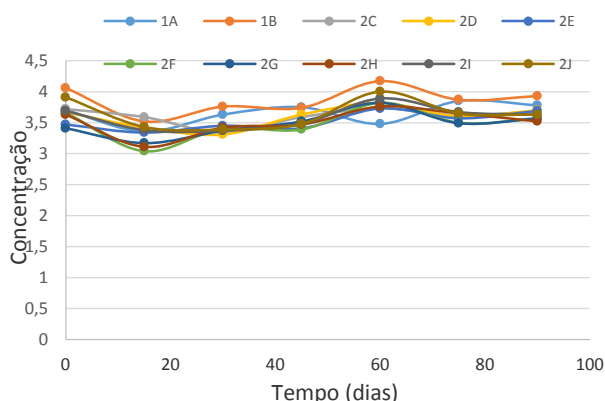
Para as densidades das formulações houve a verificação de suas densidades a cada 15 dias, durante 90 dias de avaliação. Essas formulações apresentam os valores de densidades com variações muito pequenas, possuindo um comportamento semelhante entre elas e com o veículo (figura 4). As variações podem ser devidas a presença de bolhas de ar que não foram completamente retiradas das formulações.

Figura 4 - Comportamento das densidades durante 90 dias.



Na figura 5 apresentam-se os dados de avaliação dos teores de furosemida das diferentes formulações, realizados durante 90 dias. Pode-se observar que não há uma nítida tendência de demonstrar uma degradação, verificando-se que ocorrem as variações que alternam valores maiores com valores menores, decorrentes da coleta de amostras.

Figura 5 - Teores de furosemida durante 90 dias.



Considerando que a amostragem foi realizada por peso e que o teor é expresso em função do volume e para isso se usou a densidade, que é afetada pela presença de bolhas de ar, tem-se um dos fatores que explicam as variações encontradas. Durante a amostragem, cada formulação precisa ser

homogeneizada por agitação, porém, nem sempre foi utilizada a intensidade de agitação necessária para ressuspender toda a quantidade de ativo contido nas formulações, representando outra fonte de variação entre os teores observados. Entretanto, quando os teores de 0 a 90 dias são comparados, os valores obtidos demonstram que não existe uma tendência que demonstre um perfil de decomposição nas formulações manipuladas.

As figuras 6 e 7 registram o comportamento reológico das formulações preparadas com GUTE, demonstrando que nas velocidades de 5 e 20rpm a viscosidade das formulações alcalinas ficou praticamente constante, enquanto as preparações ácidas apresentaram nítida diminuição da viscosidade ao longo do tempo de 90 dias, porém não representaram uma grande importância para estabilidade física das formulações no meio ácido.

Figura 6 - Viscosidade das formulações em 5rpm.

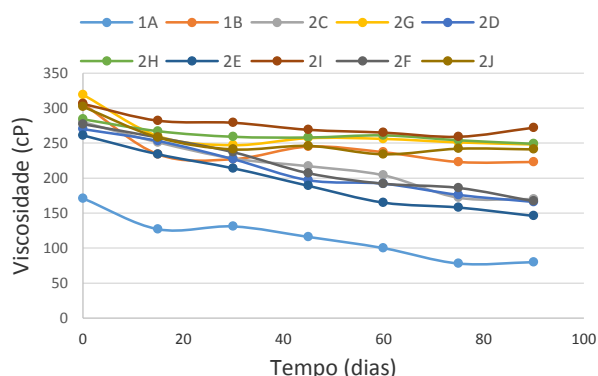
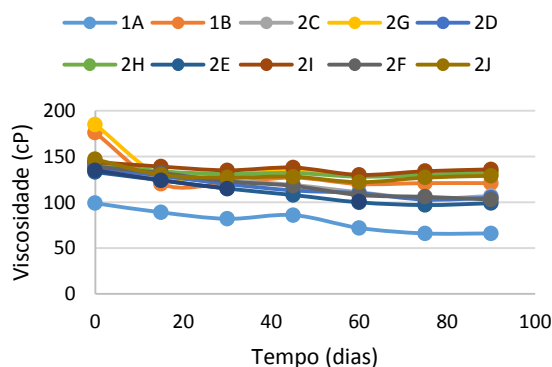


Figura 7 - Viscosidade das formulações em 20rpm.



Portanto, o GUTE, por apresentar um comportamento pseudo-plástico, é a melhor indicação como veículo farmacêutico quando comparado com xarope simples nas formulações com furosemida que tem um comportamento de um fluido newtoniano.

Na determinação do pH observou-se que as formulações em meio alcalino e as que foram preparadas com xarope apresentaram, no decorrer do tempo, uma queda nos valores de pH. Essa queda pode ser justificada como alguma interação do hidróxido de sódio com a goma xantana presente no

veículo, bem como o seu consumo pela furosemida, já que esta tem comportamento de ácido fraco e que cada ml de NaOH 0,1M equivale a 33,07mg de furosemida. O xarope é descrito como sendo incompatível com a furosemida, e pôde-se perceber isso através da evolução do pH (Figuras 8 e 9).

Figura 8 - Avaliação do pH das primeiras formulações em Gute e xarope simples.

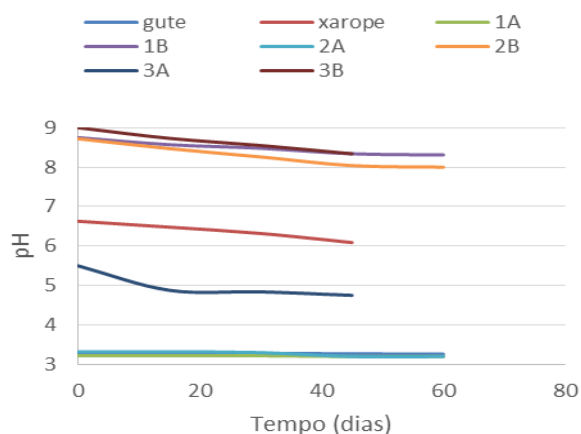
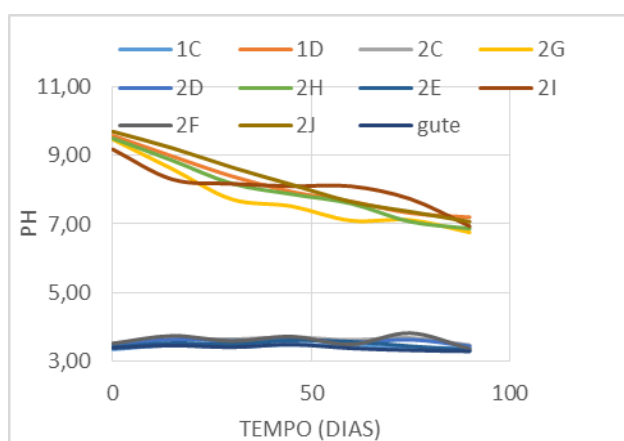


Figura 9 - Avaliação do pH das demais formulações em Gute e xarope simples.



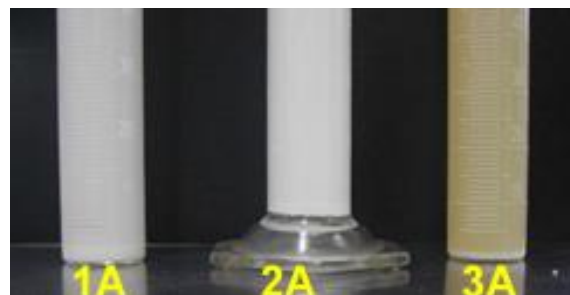
As análises organolépticas demonstraram que todas as formulações com GUTE em meio ácido apresentaram-se como suspensões brancas, sabor adocicado e com cheiro característico de cada flavorizante. Já as formulações que foram alcalinizadas apresentaram-se incolores, com sabor adocicado e com cheiro característico de cada flavorizante.

Todos os lotes das formulações com xarope apresentaram-se como soluções e suspensões de cor ligeiramente amarelada, límpidas (soluções) ou turvas (suspensões) e com sabor doce e aroma característico do flavorizante utilizado.

Foi realizada a determinação do volume de sedimentação onde o grau de floculação de uma suspensão pode ser observado através da determinação da relação entre a altura do sedimento (Hs) e a altura da fase líquida (Hi). A relação Hs/Hi indica o volume de sedimentação (VS). As formulações com GUTE apresentaram durante os 10 dias um

volume de sedimento não percebido, sendo confundido com o volume total da suspensão, ou seja, a relação Hs/Hi é praticamente igual a 1. Para a formulação xarope essa relação vai se reduzindo ao longo do tempo. Para melhor visualização desses sedimentos e dos aspectos físicos das preparações, apresentamos na figura 10 o volume em cada proveta.

Figura 10 - Volume dos sedimentos nas suspensões 1A, 2A e 3A respectivamente.



Tem-se nas duas primeiras provetas um volume de sedimentação menor quando comparado à terceira, em que o veículo é o xarope simples. Na segunda proveta tem-se a formulação com comprimido de furosemida 40mg em GUTE, que não apresentou sedimento mesmo com a presença de outros excipientes insolúveis dos comprimidos. A formulação com xarope apresentou um volume de sedimentação com grande dificuldade de ressuspensão, não ocorrendo isso com as preparações veiculadas em GUTE. Portanto, as preparações com GUTE apresentaram uma boa qualidade quanto à estabilidade física das formulações.

O estudo de estabilidade das formulações apresenta-se como somatório de todos os resultados obtidos com os experimentos, demonstrando que a escolha do GUTE como veículo faz toda uma diferença na manipulação, viscosidade e na estabilidade física de uma suspensão ou solução. Além disso, as formulações manipuladas que foram avaliadas durante 90 dias não apresentaram sinal de que sofreram alguma degradação química ou física com intensidade importante que possa comprometer a terapêutica para o paciente, podendo assim, atribuir um tempo de utilização de, pelo menos, 60 dias.

CONCLUSÕES

Os resultados encontrados demonstram que a escolha do GUTE como veículo faz toda a diferença na manipulação, viscosidade e na estabilidade física da suspensão de furosemida. A forma mais fácil de preparação foi diretamente a partir do ativo, porém, na indisponibilidade deste, foi bastante prático o uso de moinho para triturar os comprimidos e agitador mecânico para fazer sua dispersão no veículo. No entanto, para pequenas quantidades a serem manipuladas, o uso de gral e pistilo pode efetivamente ser realizado. Além disso, as formulações manipuladas com o uso do GUTE como veículo apresentaram, após o período de 90 dias, um produto que não sofreu

degradação química e nem física que possa comprometer a terapêutica do paciente, podendo assim, atribuir um tempo de estabilidade destas formulações de pelo menos 60 dias, adotando uma política conservadora.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório de Farmacotécnica do departamento de Farmácia (DEFA) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010;

CONCEIÇÃO, A. I. F. S. **Manipulados utilizados em pediatria**. Monografia (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2009;

CONROY, S. Paediatric pharmacy - drug therapy. **Hospital Pharmacist**, v. 10, 2003;

CONROY, S.; MCLNTYRE, J.. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. **Seminars in fetal & neonatal medicine**, v. 10, n. 2, 2005;

EUROPEAN COMMISSION. **Better Medicines for children. Proposed regulatory actions on pediatric medicinal products**. Brussels, 2002. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf>. Acesso em 23 de maio 2014;

FERREIRA, L. A.; IBIAPINA, C. C.; MACHADO, M. G. P.; FAGUNDES, E. D. T.. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 58, n.1, 2012;

ICH .International Conference on Harmonization. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry. E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2000. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf>. Acesso em 24 maio 2014;

MHR. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. **Public Assessment Report (PAR) Furosemide 10mg/ml oral solution**. UK/H/4074/001/DC, 2011;

MONTE, L. F. V.; SILVA FILHO, L. V. F.; MIYOSHI, M. H.; ROZOV, T.. Displasia broncopulmonar. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 2, 2005;

PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Regulamento (CE), nº 1901/2006 relativo

a medicamentos para uso pediátrico. **Jornal Oficial da Comunidade Europeia**, 2006. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex:32006R1901>>. Acesso em 23 de maio 2014;

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012;

ROQUE, M. F. S. M. **Desenvolvimento de formulações líquidas orais de sildenafil para administração em pediatria**. Dissertação (Mestrado em Tecnologias do Medicamento). Universidade de Coimbra. Coimbra. 2008;

SANOFI-AVENTIS. **Lasix and Lasix Oral Solution Product Monograph - Control No: 168106**. Quebec, Canada, 2014;

SILVA FILHO, L. V. F. Doença pulmonar crônica neonatal. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 4, 1998.