

Cabral; Nicoletti; Futuro, 2023

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO E GESTÃO
DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – PPG-GAFAR

Série Ferramentas

**Instrumento para a avaliação da potencialidade
nociva dos excipientes de medicamentos
administrados em crianças**

Priscila Ramos Cabral, Caroline Deckmann Nicoletti, Débora Omena Futuro

NITERÓI
2023

Apresentação

A ferramenta intitulada “Instrumento para a avaliação da potencialidade nociva dos excipientes de medicamentos administrados em crianças” foi desenvolvida no âmbito do projeto de pesquisa “EXCIPIENTES POTENCIALMENTE NOCIVOS: UMA ANÁLISE DOS MEDICAMENTOS DE USO PEDIÁTRICO REGISTRADOS NO BRASIL”, vinculado ao Programa de Pós-graduação em administração e gestão da assistência farmacêutica (PPG-GAFAR) da Universidade Federal Fluminense.

O produto tem a finalidade de facilitar a avaliação da composição dos excipientes de um medicamento a ser administrado a crianças na faixa etária entre 0 e 12 anos. Os quadros que compõe este instrumento permitem fácil acesso a informações sobre reações adversas associadas a excipientes de medicamentos administrados em crianças. Sua aplicação irá subsidiar a análise da composição dos excipientes descritos obrigatoriamente nas bulas dos medicamentos e terá papel importante na seleção dos componentes que irão participar do desenvolvimento galênico de medicamentos magistrais destinados ao público pediátrico.

**PPG
GAFAR**

Desenvolvimento

Ao longo do tempo, as discussões acerca da toxicidade dos excipientes começaram a ganhar destaque na literatura científica, promovendo o envolvimento e a participação de diferentes instituições na criação de estratégias.^{1,2,3} Antes convencionados como substâncias inertes associadas ao fármaco, sem ações farmacológicas e toxicológicas, hoje, têm reconhecida a sua capacidade de ocasionar efeitos indesejáveis. De acordo com a *European Paediatric Formulation Initiative*, poucas são informações quanto à segurança e a eficácia dos excipientes.⁴

Em 2009, o *International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) propôs uma abordagem para nortear a avaliação da segurança de novos excipientes.⁵ Neste modelo, novas abordagens são preconizadas para a determinação do perfil de segurança dos excipientes, incluindo estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva, além do potencial de carcinogenicidade. Ainda que não específicos para uso em crianças, a proposta além de nortear avanços na avaliação da segurança dos excipientes, dá início a um processo que pode se estender no futuro ao cenário da pediatria. De todo modo, fez-se necessário a ampliação da avaliação dos excipientes, com dados de segurança no uso pediátrico e estudos de toxicidade juvenil como forma de avaliar a segurança no uso de excipientes em preparações pediátricas.⁶

Para a elaboração desta ferramenta foi realizada uma revisão da literatura em artigos científicos publicados no período de 2012 a 2021, obtidos nas bases de dados Scopus e PubMed (*National Library of Medicine*) aplicando os descritores *pediatrics*, *excipients* e *safety* resultaram na avaliação de 16 artigos sobre o tema. Neste estudo, os excipientes com potencial de gerar reações adversas descritos na literatura são compreendidos como excipientes potencialmente nocivos, tendo como base as informações de toxicidade decorrentes da sua utilização em formulações administradas à população pediátrica.

Os achados foram organizados de modo a serem empregados na avaliação da composição dos excipientes descrita nas bulas de preparações farmacêuticas. Na primeira série de quadros estão descritas as reações adversas observadas para os excipientes

Cabral; Nicoletti; Futuro, 2023
descritos e as recomendações clínicas indicadas na literatura. A segunda série de quadros
organiza as reações adversas relacionadas com sistemas orgânicos relacionando-os com
os excipientes potencialmente nocivos a crianças.



Série 1 – Quadro 1 - Excipientes potencialmente nocivos para crianças e respectivas reações adversas e recomendações.

Excipiente	Função	Reações adversas potenciais	Recomendações	Referências
Ácido benzóico	Conservante	Risco de icterícia e hiperbilirrubinemia em neonatos. Síndrome da respiração ofegante.		7, 8, 9, 10
Ácido sórbico	Conservante	Reações cutâneas de hipersensibilidade alérgica; irritante.	Ingestão diária aceitável temporária (ADI) de 3 mg / kg de peso corporal (segundo estudos de toxicidade em animais).	8, 11
Álcool benzílico	Conservante	Espasmo respiratório, respiração ofegante, hipotensão, bradicardia, colapso cardiovascular; reação de hipersensibilidade; acidose metabólica; risco de hiperbilirrubinemia em neonatos; síndrome tóxica fatal em bebês prematuros; náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, vertigem; hemorragia intraventricular, convulsões e paralisia cerebral; atraso no desenvolvimento.	Contraindicado em crianças menores de três anos de idade; não deve ser administrado em neonatos.	7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
Aspartame	Edulcorante	Fenilcetonúria. Pode reduzir a sensibilidade do recém-nascido à insulina. Reações de hipersensibilidade: paniculite vascular e granulomatosa. Reação cruzada com sulfonamidas. Comprometimento neurológico: neurotoxicidade, epilepsia, dor de cabeça, ataques de pânico e alucinações.	Contraindicado em pacientes com fenilcetonúria, com doenças genéticas autoossômicas recessivas.	9, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19,
Benzoato de sódio	Conservante	Preparações parenterais: urticária, anafilaxia, dermatite atópica, icterícia em neonatos, reações de contato não imunológicas graves e síndrome da respiração ofegante.	Não deve ser usado em neonatos.	8, 9, 10, 14, 17, 18
Cloreto de benzalcônio	Conservante	Broncoespasmo, broncoconstrição por hipersensibilidade em asmáticos e ototoxicidade.	Não deve ser usado em neonatos.	10, 11, 12, 13, 14, 17, 18
Cloreto de cálcio	Conservante	Distúrbio estomacal e cardíaco; irritante para os olhos; dermatite.		11, 13
Corante Amarelo Crepúsculo (amarelo FD&C n° 6)	Corante	Reações anafiláticas: urticária e angioedema.		9, 13, 17
Corante Eritrosina (vermelho FD&C n°3)	Corante	Reações de fotossensibilização; preocupações sobre carcinogenicidade; tóxico para linfócitos humanos in vitro.		12, 13, 11

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 1 – Quadro 1 - Excipientes potencialmente nocivos para crianças e respectivas reações adversas e recomendações (continuação)

Excipiente	Função	Reações adversas potenciais	Recomendações	Referências
Corante tartrazina (amarelo FD&C n°5)	Corante	Reações de hipersensibilidade em pacientes sensíveis à tartrazina: reações anafiláticas, edema, asma, broncoespasmo, eosinófilos, angioedema e urticária em pacientes com sensibilidade; pode causar a degranulação dos mastócitos; reações de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico.	Recomenda-se não usá-los em formulações pediátricas.	12, 17
Corante vermelho ponceau 4R (vermelho FD&C n° 6)	Corante	Reações anafiláticas, urticária, angioedema. ¹		14, 17
Dióxido de titânio	Agente opacificante	Possivelmente cancerígeno.		13, 11
Edetato dissódico (EDTA)	Agente quelante	Hipocalcemia se usada por um longo período de tempo ou se administrada também rapidamente por infusão intravenosa. Reações inflamatórias locais.	Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca.	9, 11
Etanol	Solvente	Toxicidade cardiovascular, respiratória e gastrointestinal. Disfunção hepatorrenal; hipoglicemia, acidose e alterações hidroeletrólíticas; acidose láctica. Depressão do sistema nervoso central, confusão, estupor, perda da coordenação muscular e deficiência visual. Efeitos sinérgicos negativos no sistema nervoso central quando associados ao propilenoglicol.	Contraindicado em crianças abaixo de 6 anos; uso em crianças com cautela sob supervisão clínica. Limites de etanol para formulações pediátricas: acima de 12 anos de idade: 10% (v/v); 6 a 12 anos: 5% (v/v); menores de 6 anos de idade: 0,5% (v/v).	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21,
Frutose	Edulcorante	Aumento da glicose sérica. Efeitos laxativos quando administrados por via oral.	Contraindicação: pacientes com intolerância hereditária à frutose.	9, 14, 19
Galato de propila	Antioxidante	Prurido, eritema, alergia, hipersensibilidade, hiperatividade, asma, danos neurológicos. Carcinogenicidade. Dermatite, alergia cutânea e metemoglobinemia em neonatos.	Cuidado em recém-nascidos.	12, 14
Gelatina	Agente de revestimento	Mucosite no estômago, diarreia e distúrbios eletrolíticos. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas graves.	Cuidado na população pediátrica. Não exceda a dose diária (1,0 - 1,5 g / kg de peso corporal).	8, 11, 12,

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 1 – Quadro 1 - Excipientes potencialmente nocivos para crianças e respectivas reações adversas e recomendações (continuação)

Excipiente	Função	Reações adversas potenciais	Recomendações	Referências
Lactose	Diluyente	Reações de hipersensibilidade, desidratação, proliferação bacteriana e acidose metabólica; icterícia; dor abdominal intensa, flatulência, distensão ou inchaço e diarreia; dores musculares e articulares e eczema.	Limite diário para crianças: 3 gramas Cuidado em pacientes com intolerância à lactose. Contraindicado na galactosemia.	9, 12, 14, 16
Óleo de Rícino	Veículo; solvente.	Náusea e vômito; cólica e purgação severa; dermatite de contato.		9, 11
Parabenos	Conservante	Hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, sensibilização da pele e sensibilização cruzada; reações de hipersensibilidade; reações de hipersensibilidade cruzada em pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico; efeitos na fisiologia celular; possíveis efeitos de desregulação endócrina, efeitos estrogênicos associados ao propilparabeno; irritante em administração injetável e oftálmica (propilparabeno).	Devem ser evitados em preparações pediátricas, quando utilizado, a concentração deve ser a menor possível Contraindicados em recém-nascidos icterícios; uso com cautela em menores de 2 meses (propilparabeno e metilparabeno).	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18,
Polietilenoglicol	Solvente	Efeito acelerador no trânsito gastrointestinal pediátrico que leva à redução do tempo de absorção de fármacos como ranitidina e cimetidina por via oral; nefrotoxicidade.	Cuidado em recém-nascidos e bebês.	12, 14
Polissorbato	Tensoativo	Síndrome de E-Ferol - síndrome incomum em neonatos prematuros - caracterizada por trombocitopenia, deterioração pulmonar, ascite e insuficiência hepática e renal, secundária à hepatotoxicidade vasculopática (relato ocorreu com 9 % de polissorbato 80 e 1 % de polissorbato 20); hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão, acidose metabólica; inibição da glicoproteína-p, transportadores de e-fluxo, com efeitos potenciais na barreira hematoencefálica e interações medicamentosas potenciais; hipersensibilidade; aumento do nível sérico de digoxina e etoposídeo (em ratos). Contribui para os efeitos hipotensivos da amiodarona por meio de sua capacidade de induzir vasodilatação arterial. Há relatos de choque cardiogênico agudo e falência de múltiplos órgãos após administração de amiodarona.	Evitar exposição a qualquer quantidade em menores de um ano. Reações adversas associadas à dose de polissorbato 80 superior a 72 mg/kg/dia e a administração parenteral de mais de 50,6 g de polissorbato 80 e 3,37 g de polissorbato 20.	8, 10, 11, 12, 14, 17, 22, 18

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 1 – Quadro 1 - Excipientes potencialmente nocivos para crianças e respectivas reações adversas e recomendações (continuação)

Excipiente	Função	Reações adversas potenciais	Recomendações	Referências
Propilenoglicol	Solvente; umectante	Nefrotoxicidade, hipotensão e arritmia; hemólise, acidose láctica, acidose metabólica, hipoglicemia, hiperosmolaridade sérica e diminuição do tempo de trânsito intestinal total; acidose metabólica e aumento da creatinina plasmática e da bilirrubina; efeito laxante de alta osmolaridade após administração oral; convulsão e depressão do SNC em crianças menores de quatro anos associada à via metabólica limitada (álcool desidrogenase); irritação da pele.	Neonatos: Evitar doses superiores a 3g/dia em neonatos; Recomenda-se evitar o uso em crianças menores de 4 anos de idade em função da imaturidade metabólica. Uso com cautela em neonato: 34 mg/kg/dia.	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18
Sacarina sódica	Edulcorante	Urticária com prurido, eczema, reações de fotossensibilidade. Sensibilidade cruzada com sulfonamidas; irritabilidade, insônia, estrabismo; associada a câncer de bexiga em crianças com a ingestão de grandes quantidades; hipertonia; náusea e diarreia.	Uso recomendado apenas em crianças maiores de três anos. Recomenda-se limitar a dose diária crianças. 2,5 mg/g.	8, 11, 12, 14, 17, 18, 19,
Sacarose	Edulcorante	Cariogenicidade (diminuição do pH da placa dentária, dissolve o esmalte dentário e estimula a cárie dentária); reações alérgicas; potencial efeito laxante (redução da biodisponibilidade de alguns medicamentos). Em doses muito altas diariamente podem ser cancerígeno.	Não recomendado para uso em crianças com diabetes tipo I.	8, 9, 12, 14, 17, 19
Sorbitol	Edulcorante	Dor abdominal, diarreia osmótica; diminuição da absorção de fármacos (ranitidina e lamivudina); pode causar dano hepático e coma.	Não recomendado para uso em pacientes pediátricos com hipoglicemia e com intolerância à frutose. Administração intravenosa de sorbitol deve ser evitada. 0,3mg/kg.	8, 9, 10, 12, 14, 17, 18, 19
Sulfitos • Bissulfito de sódio • Bissulfito de potássio • Metabissulfito de sódio • Metabissulfito de potássio • Sulfito de sódio • Sulfito de sódio • Dióxido de enxofre	Antioxidante	Dermatite, urticária, rubor, reações anafiláticas, hipotensão, dor abdominal e diarreia; broncoespasmo paradoxal, respiração ofegante, espasmo brônquico, sibilos e dispneia em crianças asmáticas; reações de hipersensibilidade (prevalência de 3 a 10% em crianças asmáticas). Neurotoxicidade em camundongos associada ao uso prologado de metabissulfito de sódio.	Evitar em pacientes asmáticos.	9, 12, 13, 14, 16
Tiomersal	Conservante	Reações de hipersensibilidade. Transtornos do espectro do autismo.	Evite o uso em vacinas como conservante devido aos seus efeitos colaterais.	12, 14

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 1 - Reações adversas relacionadas com **Distúrbios do Sistema Respiratório** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças

	Ácido benzóico	Álcool benzílico	Cloroeto de benzalcônio	Benzoato de sódio	Etanol	Tartrazina (amarelo FD&C n° 5)	Bissulfito de sódio	Bissulfito de potássio	Metabissulfito de sódio	Metabissulfito de potássio	Sulfito de sódio	Galato de propila
Síndrome da respiração ofegante	X			X								
Respiração ofegante		X					X	X	X	X	X	
Broncoconstrição por hipersensibilidade em asmáticos			X									
Coma respiratório					X							
Broncoespasmo; Espasmo respiratório		X	X			X	X	X	X	X	X	
Broncoespasmo paradoxal							X	X	X	X	X	
Sibilos e dispneia em crianças asmáticas							X	X	X	X	X	
Alteração de eosinófilos						X						
Asma						X						X

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 2 - Reações adversas relacionadas com **Distúrbios do Sistema Nervoso Central** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Álcool benzílico	Etanol	Propilenoglicol	Aspartame	Sacarina	Metabissulfito de sódio	Galato de propila
Alucinações				X			
Ataques de pânico				X			
Confusão		X	X				
Convulsão	X						
Dano visual		X					
Depressão do SNC		X	X				
Dor de cabeça	X			X			
Epilepsia				X			
Estupor		X					
Hemorragia intraventricular e paralisia cerebral	X						
Hiperatividade							X
Incoordenação muscular		X					
Insônia					X		
Irritabilidade					X		
Neurotoxicidade				X		X	X
Vertigem	X						

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 3 – Reações adversas relacionadas com **Distúrbios do Sistema Gastrointestinal** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Etanol	Propilenoglicol	Aspartame	Sorbitol	Sacarina	Sacarose	Sucralose	Frutose	Cloreto de cálcio	Bissulfito de sódio	Bissulfito de potássio	Metabissulfito de sódio	Metabissulfito de potássio	Sulfito de sódio	Lactose	Gelatina	Óleo de Rícino
Náusea						X											X
Vômito																	X
Diarreia; efeitos laxativos	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Diarreia osmótica		X		X													
Constipação		X		X													
Dor abdominal				X						X	X	X	X	X	X		
Cólica e purgação severa																	X
Flatulência				X											X		
Distensão ou inchaço															X		
Diminuição da absorção de fármacos;		X	X	X													
Diminuição do tempo de trânsito intestinal		X															
Alteração da composição microbiana do trato digestivo							X										
Mucosite no estômago																X	

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 4 - Reações adversas relacionadas com **Afecções da pele e distúrbios afins** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Benzoato de sódio	Propilenoglicol	Ácido Sórbico	Sacarina	Cloreto de cálcio	Óleo de Rícino	Amarelo Crepúsculo (amarelo FD&C n° 6)	Tartrazina (amarelo FD&C n° 5)	Bissulfito de sódio	Bissulfito de potássio	Metabissulfito de sódio	Metabissulfito de potássio	Sulfito de sódio	Galato de propila	Lactose
Prurido				X										X	
Eczema				X											X
Rash															
Urticária	X			X			X	X	X	X	X	X	X		
Eritema														X	
Dermatite	X				X			X	X	X	X	X	X	X	
Dermatite de contato						X									
Dermatite atópica	X														
Urticariforme	X														
Rubor								X	X	X	X	X	X		
Hipersensibilidade														X	
Irritação da pele		X													
Edema								X							
Angioedema							X	X							
Reações cutâneas			X											X	
Reações de contato não imunológicas graves	X														

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 5 - Reações adversas relacionadas com **Distúrbios Metabólicos e Nutricionais** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Ácido benzóico	Álcool benzílico	Benzoato de sódio	Propilparabeno	Metilparabeno	Etilparabeno	Etanol	Propilenoglicol	Polissorbato	Aspartame	Sorbitol	Sucralose	Frutose	Edetato dissódico (EDTA)	Lactose	Gelatina
Acidose láctica							X	X								
Acidose metabólica		X						X	X						X	
Aumento da creatinina plasmática								X								
Aumento da glicose sérica												X	X			
Aumento da insulina e glicoproteína I												X				
Redução da sensibilidade à insulina em recém-nascidos										X						
Cariogenicidade								X								
Dano hepático e coma											X					
Desregulação endócrina				X												
Disfunção hepatorenal							X									
Distúrbios eletrolíticos							X									X
Efeitos estrogênicos				X												
Fenilcetonúria										X						
Hemólise								X								
Hepatomegalia, colestase e ascite									X							
Hiperbilirrubinemia em neonatos	X	X		X	X	X		X								
Hipocalcemia																
Hipoglicemia							X	X						X		
Icterícia	X		X												X	

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 6 - Reações adversas relacionadas com **Reações de Hipersensibilidade** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Álcool benzílico	Cloreto de benzalcônio	Propilparabeno	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilenoglicol	Polissorbato	Aspartame	Sacarina	Tiomersal	Ácido sórbico	Eritrosina (vermelho FD&C n° 3)	Tartrazina (amarelo FD&C n° 5)	Bissulfito de sódio	Bissulfito de potássio	Metabissulfito de sódio	Metabissulfito de potássio	Sulfito de sódio	Lactose	Gelatina	
Degranulação dos mastócitos													X								
Hiperosmolaridade sérica						X															
Hipertonia									X												
Reações de fotossensibilidade									X			X									
Reações de hipersensibilidade (RH)	X	X	X	X	X		X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
RH cruzada com ácido acetilsalicílico			X	X	X								X								
RH cruzada com sulfonamidas								X	X												
RH: paniculite vascular e granulomatos								X													

Fonte: elaborado pelas autoras

Série 2 – Quadro 7 - Reações adversas relacionadas com **outros distúrbios** atribuídas a excipientes potencialmente nocivos para crianças.

	Cloreto de benzalcônio	Propilparabeno	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilenoglicol	Polissorbato	Sacarina	Sacarose	Sucralose	Cloreto de cálcio	Eritrosina (vermelho FD&C n° 3)	Dióxido de Titânio	Galato de propila	Lactose
Alergia													X	
Associada a câncer de bexiga em crianças com a ingestão de grandes quantidades							X							
Carcinogenicidade								X	X		X	X	X	
Desidratação e proliferação bacteriana														X
Dores musculares e articulares														X
Efeitos na fisiologia celular		X	X	X										
Irritante para os olhos										X				
Nefrotoxicidade					X									
Opistótono e estrabismo							X							
Ototoxicidade	X													
Reações alérgicas								X						
Síndrome de E-Ferol - síndrome incomum em neonatos prematuros - caracterizada por trombocitopenia, deterioração pulmonar, ascite e insuficiência hepática e renal, secundária à hepatotoxicidade vasculopática						X								
Tóxico para linfócitos humanos in vitro											X			

Fonte: elaborado pelas autoras

Referências Bibliográficas.

1. SALUNKE, Smita; GIACOIA, George; TULEU, Catherine. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database. Part 1 - a need assessment study. *International journal of pharmaceutics*, v. 435, n. 2, p. 101-111, 2012.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Paediatric Committee (PDCO). *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*. 1 August 2013. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2023.
3. KOGERMANN, Karin et al. Age-appropriate formulations including pharmaceutical excipients in neonatal medicines. *Current Pharmaceutical Design*, v. 23, n. 38, p. 5779-5789, 2017.
4. ALLEGAERT, Karel; COSAERT, Katrien; N VAN DEN ANKER, John. Neonatal formulations: the need for a tailored, knowledge driven approach. *Current Pharmaceutical design*, v. 21, n. 39, p. 5674-5679, 2015.
5. DEMERLIS, Christopher et al. Regulatory update: the IPEC novel excipient safety evaluation procedure. *Pharm Technol*, v. 33, n. 11, p. 72-82, 2009
6. SCHMITT, Georg. Safety of excipients in pediatric formulations-a call for toxicity studies in juvenile animals? *Children*, v. 2, n. 2, p. 191-197, 2015.
7. MEYERS, Rachel S. et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 25, n. 3, p. 175-191, 2020
8. WALSH, Jennifer et al. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 536, n. 2, p. 547-562, 2018
9. GARCIA-PALOP, Beatriz et al. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 38, n. 2, p. 238-242, 2016.
10. SALUNKE, Smita et al. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for

- Cabral; Nicoletti; Futuro, 2023
Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. *International journal of pharmaceutics*, v. 457, n. 1, p. 310-322, 2013.
11. TURNER, Mark. A. et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 73, p. 89-101, 2014.
 12. ROUAZ, Khadija et al. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 3, p. 387, 2021.
 13. NASROLLAHI, Sara; MEERA, Neelathahalli Kasturirangan; BOREGOWDA, Sunil. Pharmaceutical Excipient Exposure in a Neonatal Intensive Care Unit. *Indian Pediatrics*, v. 57, n. 9, p. 801-804, 2020.
 14. BELAYNEH, Anteneh; TADESE, Ebisa; MOLLA, Fantahun. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations. *International Journal of General Medicine*, v. 13, p. 1051, 2020.
 15. AKINMBONI, Temitope O. et al. Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates. *Journal of Perinatology*, v. 38, n. 2, p. 169-174, 2018.
 16. AL-KHATTAWI, Ali; MOHAMMED, Afzal R. Excipients in medicines for children: scientific and regulatory paradigms. *European Pharmaceutical Review*, v. 19, n. 2, p. 67-70, 2014.
 17. SOREMEKUN, Rebecca; OGBUEFI, Irene; ADEREMI-WILLIAMS, Roseline. Prevalence of ethanol and other potentially harmful excipients in pediatric oral medicines: survey of community pharmacies in a Nigerian City. *BMC RESEARCH NOTES*, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2019.
 18. VALEUR, Kristine Svinning; HOLST, Helle; ALLEGAERT, Karel. Excipients in neonatal medicinal products: Never prescribed, commonly administered. *Pharmaceutical Medicine*, v. 32, n. 4, p. 251-258, 2018.
 19. WALSH, Jennifer et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Advanced drug delivery reviews*, v. 73, p. 14-33, 2014.
 20. CHRISTIANSEN, Nanna. Ethanol exposure through medicines commonly used in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, v. 100, n. 2,

Cabral; Nicoletti; Futuro, 2023

p. 101-104, 2015.

21. MAREK, Elizabeth; KRAFT, Walter K. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Current Therapeutic Research*, v. 76, p. 90-97, 2014.
22. KRIEGEL, Christina et al. Pediatric safety of polysorbates in drug formulations. *Children*, v. 7, n. 1, p. 1, 2020.

