
**Preparações manipuladas orais líquidas usadas em
Neonatologia: avaliação dos excipientes**

ÍNDICE

I. Medicamentos Pediátricos.....	4
II. Formulações magistrais.....	6
III. Excipientes.....	8
IV. Excipientes em Neonatologia.....	9
V. Bases de dados.....	11
VI. Fundamentação para a investigação	13
VII. Objetivos da investigação	14
VIII. Métodos.....	14
IX. Resultados	16
X. Discussão/ Conclusões	25
XI. Perspetivas Futuras.....	28
XII. Referências bibliográficas	29
XIII. Anexos.....	31

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Excipientes considerados problemáticos	20
Tabela II – Preparações manipuladas orais líquidas	21
Tabela III – Composição quantitativa em excipiente problemático (mg/ml) por formulação	22
Tabela IV – Dose diária de propilenoglicol ingerida (mg/Kg/dia)	23
Tabela V - Dose diária de propilparabeno ingerida (mg/Kg/dia)	23
Tabela VI – Reações adversas com possível nexo de causalidade.....	24

I. MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Um dos objetivos essenciais para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos adequados à idade é garantir que as crianças têm acesso a fármacos com um benefício-risco positivo, de qualidade consistente, assegurando a adesão sem sobrecarregar os seus cuidadores.¹ A *guideline* sobre investigação clínica de medicamentos na população pediátrica usa as seguintes faixas etárias em relação às etapas de desenvolvimento:

- recém-nascidos (RN) pré-termo
- recém-nascidos de termo (0-27 dias)
- bebés e crianças pequenas (1-23 meses)
- crianças (2-11 anos)
- adolescentes (12-18 anos).²

Este escalonamento de idades reflete alterações biológicas e de desenvolvimento desde o nascimento até à maturidade adulta. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os RN com menos de 28 dias de idade podem ainda classificar-se de acordo com a idade gestacional:

- RN de termo (37 a 42 semanas de gestação)
- RN pré-termo tardio (32 a <37 semanas de gestação)
- RN muito prematuro (28 a <32 semanas de gestação)
- RN pré-termo extremo (22 a <28 semanas de gestação).³

Esta classificação é alusiva ao grau de maturidade, que por sua vez está relacionado com possíveis problemas de saúde graves e pode requerer intervenções clínicas complexas. A disfunção imunológica associada à idade torna o grupo mais vulnerável a infecções e, como tal, com necessidade de uma variedade de fármacos elevada, quer para doença aguda quer para doença crónica.³ Para além de por si só não serem um grupo homogéneo entre si, os processos físicos, metabólicos e psicológicos inerentes ao seu crescimento, desde o nascimento até a idade adulta, revelam que as crianças não podem ser consideradas como pequenos adultos.¹ São por isso, em muitos casos, necessários ensaios clínicos em diferentes idades, a fim de se demonstrar que um medicamento pediátrico é seguro e eficaz em todas as faixas etárias para as quais está a ser desenvolvido.¹

Embora a necessidade de medicamentos na população de neonatos seja indiscutível, uma grande parte da terapêutica é usada em prescrição *off-label*. Isso significa que a maioria dos medicamentos administrados a neonatos carecem de dados para apoiar a sua segurança e eficácia.³

Muitos dos medicamentos existentes não estão disponíveis em formulações pediátricas. Consequentemente, os profissionais de saúde recorrem com frequência à prescrição/preparação de formulações não comercializadas, através da manipulação de formas farmacêuticas para adultos.⁴ Estas formas farmacêuticas contêm habitualmente excipientes cuja segurança foi estudada e devidamente assegurada nessa faixa etária. Embora muitas vezes se antecipe que os excipientes que não causaram problemas em idades mais avançadas podem ser considerados seguros em neonatos, a menos que haja evidências em contrário, a verdade é que a resposta aos agentes farmacêuticos depende de vários fatores, incluindo (mas não se limitando a) diferenças na capacidade metabólica e no desenvolvimento do sistema orgânico.³

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) refere que a “manipulação de medicamentos aprovados em adultos para uso pediátrico deve ser o último recurso”; no entanto, reconhece que é “uma operação muitas vezes inevitável e necessária”.⁴

As informações técnicas específicas dos diferentes fármacos permanecem maioritariamente na exclusiva posse da indústria farmacêutica. Este conhecimento seria indiscutivelmente valioso para os profissionais de saúde que preparam doses pediátricas e, nesse sentido, a indústria farmacêutica tem sido encorajada, nomeadamente pelos grupos de trabalho da EMA/CHMP/PEG, que têm emitido recomendações como a reflexão sobre formulações pediátricas *Formulation of Choice for the Paediatric Population*, para a disponibilização de informação, nomeadamente:⁴

- Características físico-químicas da substância ativa;
- Especificações para formulações pediátricas caso tenham sido estudadas;
- Compatibilidade com alimentos e bebidas;
- Aspetos do medicamento para adultos que possam ser um problema na população pediátrica (excipientes, pH, osmolaridade);

- Componentes funcionais críticos da forma farmacêutica e se a mesma pode ser manipulada de forma segura.

Um complemento útil a estas medidas seria a disponibilização das substâncias ativas puras, no sentido de melhorar a qualidade das preparações extemporâneas e reduzir a necessidade de manipulações de alto risco de produtos acabados, eventualmente destinados a adultos. Uma vez que estes medicamentos já contêm excipientes, a reformulação para uso pediátrico a partir destes, resulta num acrescento de excipientes à formulação final.⁴

II. FORMULAÇÕES MAGISTRAIS

Na prática clínica atual, não existem comercializadas especialidades farmacêuticas em formas e dosagens adequadas para as necessidades das diversas subpopulações pediátricas. Deste modo, os farmacêuticos têm, frequentemente, que recorrer à manipulação galénica, modificando medicamentos destinados a adultos em formulações apropriadas para administração pediátrica. De facto, entre outras funções, incumbe à profissão farmacêutica dispensar medicamentos à população, responsabilidade que inclui, naturalmente, a sua conceção e preparação. No entanto, a manipulação galénica não está isenta de riscos e, como tal, é necessário assegurar a qualidade, segurança e eficácia das fórmulas extemporâneas, não só com a aplicação das boas práticas de fabrico, mas também através da realização de estudos de formulação e estabilidade.

A possibilidade de se personalizar a terapêutica, através de formulação magistral, constitui fundamento para a sua prescrição e preparação. Através do desenho da sua composição qualitativa e quantitativa, bem como da decisão da forma farmacêutica a preparar, é possível ajustar a terapêutica ao perfil fisiopatológico específico de cada doente. Assim, os medicamentos permitem atender não só a aspetos de idade, sexo, metabolismo, condições físicas, alergias, condições psicológicas e patologia do doente, como também ao eventual repto da equipa médica, na definição da estratégia terapêutica pretendida.⁵

Visto a manipulação de medicamentos ser uma prática corrente em pediatria, é fundamental que o farmacêutico possua informação adequada para a preparação de formulações extemporâneas, atestando a sua qualidade e segurança. O desenho de uma fórmula magistral é fundamental para assegurar que a preparação é estável, segura e permite ser administrada facilmente, tendo em conta as características do doente.⁶

Contudo, verifica-se que muitas das fórmulas pediátricas, publicadas na literatura, são constituídas por misturas complexas de excipientes, considerados inativos em adultos, mas potencialmente tóxicos para os doentes pediátricos, devido à sua imaturidade fisiológica. Acresce o facto de muitas vezes serem utilizados comprimidos adequados à idade adulta como provisores de princípios ativos para a preparação da formulação magistral, por falta ou indisponibilidade de matéria-prima pura.

Muitas formulações publicadas carecem de dados documentados de estabilidade, essenciais para a atribuição de um prazo de utilização fundamentado por ensaios reais. Esta situação é agravada no que se refere à estabilidade microbiológica, pois a maioria dos estudos realizados incidem principalmente sobre a estabilidade físico-química. Consequentemente, poderão ser administradas preparações sem conhecimento comprovado da sua capacidade de conservação antimicrobiana, a crianças com o sistema imunológico imaturo ou comprometido e, por isso, mais suscetíveis a infecções. São, por isso, frequentemente adicionados às preparações agentes conservantes, por vezes causadores de reações adversas em crianças, sem conhecimento da sua efetiva necessidade.

Com o propósito de otimizar a estabilidade do medicamento, têm sido desenvolvidos alguns veículos, alvo de estudos galénicos com variados fármacos, para colmatar diversas necessidades terapêuticas. No entanto, nem sempre esses veículos tem uma composição de excipientes adequada às diferentes faixas etárias, nomeadamente à neonatologia e pediatria. A composição de alguns faz parte da informação disponibilizada em formulários galénicos, com os devidos estudos de estabilidade acautelados, permitindo a sua preparação segura; outros há que se encontram comercializados pela indústria farmacêutica, com custos elevados associados aos estudos de desenvolvimento de diferentes formulações magistrais com os mesmos.

O valor da formulação magistral está cada vez mais reconhecido por peritos internacionais, por ser a que melhor se adapta ao perfil fisiopatológico do doente. A farmacogenómica e a nanofarmácia têm trilhado a direção em que avança a terapêutica: a individualização.⁷ Existe, no entanto, um longo caminho a percorrer na otimização da segurança da mesma.

III. EXCIPIENTES

O termo excipiente refere-se a todo o agente inerte presente numa formulação farmacêutica seja como solvente, diluente, emulsionante, conservante, edulcorante, etc. Tem como objetivo conferir forma, volume ou consistência, estabilizar a substância ativa e permitir a sua biodisponibilidade, servir de veículo até ao local de ação, assegurar fácil administração e adesão ao tratamento.⁸ Compõem em média 90% de cada formulação farmacêutica.³

A escolha do excipiente adequado na formulação de um medicamento de uso pediátrico é um dos fatores chave do seu desenvolvimento farmacêutico.¹ Embora as considerações sobre o uso de um excipiente específico sejam semelhantes para formulações pediátricas ou para adultos, a sua inclusão em preparações para crianças requer considerações especiais de segurança, mesmo para aqueles que estão presentes em medicamentos pediátricos autorizados.¹

A ingestão de um excipiente pode resultar numa exposição diferente consoante se trate de um adulto ou de uma criança. O efeito pode ainda ser distinto de acordo com a idade da criança, afetando de forma diversa o desenvolvimento dos sistemas orgânicos.¹ Muitos dos processos fisiológicos que regem a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de substâncias são imaturos ou diferentes, especialmente em neonatos², devendo por isso ser seguida uma abordagem conservadora perante dados de segurança limitados e necessidade de utilização em faixas etárias específicas.¹

A seleção apropriada de um excipiente para uma formulação pediátrica deve considerar os seguintes aspetos:¹

- A função do excipiente na formulação e potenciais alternativas;

- O perfil de segurança do excipiente na faixa etária do grupo-alvo, com base na exposição única e na exposição diária;
- A duração expectável do tratamento (curta ou longa duração);
- A gravidade da situação clínica a tratar e alternativas terapêuticas;
- A tolerabilidade do doente, incluindo a palatabilidade;
- Alergias e reações de sensibilização;

No caso do uso de um excipiente de risco identificado que não possa ser evitado numa formulação pediátrica, deve ser avaliada a relação risco-benefício e ponderadas as alternativas disponíveis, nomeadamente em relação a diferentes formas farmacêuticas e vias de administração que não utilizem esse excipiente.¹

IV. EXCIPIENTES EM NEONATOLOGIA

Na habitual abordagem ao tema da segurança do medicamento, o foco prende-se com a substância ativa, já que os excipientes são considerados farmacologicamente inativos. No entanto, algumas moléculas têm sido consideradas tóxicas para os RN se forem utilizadas em altas doses, o que acontece com frequência em unidades de cuidados intensivos, onde os neonatos críticos são polimedicados, sendo expostos a diferentes excipientes, com registo de efeitos adversos graves.⁸

Pesquisas recentes em pediatria e toxicologia elaboraram o conceito de “janelas de vulnerabilidade”, definindo-as como períodos críticos no início do desenvolvimento durante os quais, exposições a produtos químicos tóxicos, até mesmo a doses mínimas, podem provocar malformações e causar deficiências funcionais.³ Os excipientes, apesar de geralmente serem considerados inertes e farmacologicamente inativos, têm sido associados a reações adversas graves em doentes vulneráveis, sendo, contudo, pouco conhecido o resultado da exposição no que aos RN diz respeito.⁸

Os dados de segurança relativos aos excipientes provêm habitualmente do seu uso em adultos. A informação sobre a sua utilização em neonatos e crianças é omissa, assumindo-se o mesmo perfil de segurança, apesar das diferenças significativas em farmacocinética e

farmacodinâmica. Os neonatologistas devem estar cientes deste problema e, sempre que possível, considerarem tratamentos alternativos.⁸

Como anteriormente referenciado, a EMA refere que os excipientes, quando utilizados em formulações pediátricas, devem ser cuidadosamente selecionados e consideradas as especificações inerentes à faixa etária.⁸

Os medicamentos autorizados a nível europeu são obrigados a incluir no Resumo das Características do Medicamento (RCM) a composição quantitativa de excipientes desde 2010. Apesar disso, muitas formulações pediátricas autorizadas antes dessa data, contêm excipientes não recomendados em neonatologia. Acresce a dificuldade de muitos dos fármacos não estarem comercializados em formulações adequadas a esta subpopulação pediátrica, levando à necessidade de preparação de formulações magistrais ou extemporâneas, e/ou não terem indicação aprovada em RCM, obrigando à sua utilização *off-label*.⁸

O desenvolvimento de formulações adequadas à população neonata torna-se assim um desafio adicional na população pediátrica. Como anteriormente referido, são muitas as vezes em que são manipuladas formulações aprovadas para utilização em adultos para obtenção da dosagem pretendida, sendo empregues excipientes com o objetivo de

estabilizar a formulação ou torná-la de sabor mais agradável, expondo esta população a potenciais riscos.⁸ É reconhecido que, apesar dos excipientes não tratarem a doença, a doença não pode ser tratada sem eles. Contudo, qualquer excipiente presente numa formulação não deve acrescentar riscos inaceitáveis para a população a que se destina.⁸

A revisão literária é limitada a um pequeno número de artigos e refere que a maioria dos medicamentos usados em neonatos contêm pelo menos um potencial excipiente prejudicial a este grupo etário.⁸ A dose máxima diária administrada de um determinado excipiente é uma informação de particular interesse para a segurança do medicamento. No entanto, é raramente reportada, o que torna a avaliação da exposição complexa.

Em modo de conclusão, a exposição neonatal a potenciais excipientes prejudiciais deverá ser reduzida, evitando a manipulação de formulações já existentes através da introdução no mercado de novos produtos. O uso de formulações isentas de conservantes para prematuros deveria ser possível através de, por exemplo, embalagens de medicamentos de dose única sem conservantes.⁸

V. BASES DE DADOS

Para realizar uma avaliação de risco/benefício adequada é necessário comparar a quantidade diária de excipientes no doente mais vulnerável com níveis de segurança clinicamente estabelecidos para a mesma faixa etária.

Tem existido um esforço da comunidade científica no sentido de gerar conhecimento sobre a problemática dos excipientes em neonatos e doentes pediátricos. Destacam-se os seguintes exemplos:

1. **Projeto SEEN** (*Safe Excipient Exposure in Neonates and Small Children*): estudo de coorte retrospectivo, com doentes de idade inferior a 5 anos tratados com vários medicamentos. As formulações foram preparadas com etanol, propilenoglicol, álcool benzílico, parabenos, aspartamo, glicerol, sorbitol e polissorbato 80 e foram quantificadas as doses cumulativas.⁶ Os resultados obtidos neste projeto demonstraram existir um conhecimento limitado sobre a aceitabilidade das diferentes formas farmacêuticas, sabores e, mais importante, sobre a segurança dos excipientes da formulação face à idade e fase de desenvolvimento das crianças.
2. **Projeto ESNEE** (*European Study on Neonatal Exposure to Excipients*): programa europeu de pesquisa, cujo objetivo é desenvolver metodologias de avaliação da exposição dos neonatos a excipientes perigosos e potencialmente tóxicos contidos em medicamentos. Contribui para a sistematização de informação tendo como foco:
 1. Pesquisa da prevalência pontual da exposição dos neonatos a excipientes, identificando oportunidades de substituição e prioridades para reformulação.
 2. Revisão sistemática do impacto dos excipientes no desenvolvimento em neonatos e jovens.
 3. Desenvolvimento de técnicas que permitam colheitas de sangue a serem usadas em modelos populacionais de cinética de excipientes.
 4. Estudos coorte em neonatos expostos a excipientes selecionados;
 5. Desenvolvimento de modelos de cinética de excipientes selecionados.

Os resultados obtidos são posteriormente integrados de forma a identificar, priorizar e substituir e/ou alterar formulações relacionadas com o uso mais adequado de excipientes em neonatos.

Este estudo multicêntrico observacional definiu como excipientes ‘problemáticos’: propilenoglicol, o etanol e seus metabolitos, os parabenos, o benzoato de sódio, ácido benzoico e álcool benzílico, o polissorbato 80 e o sorbitol. Esta listagem foi elaborada com base em informação proveniente de 43 unidades neonatais, tendo-se verificado, por exemplo, que o benzoato de sódio, os parabenos e o etanol, que apresentam toxicidade para os prematuros, foram encontrados em vários medicamentos frequentemente utilizados em neonatos. Por sugestão da EMA, o polissorbato 80 foi também incluído. Os dados gerados nestes e outros estudos podem ser integrados em bases de dados como o *Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics* (STEP)⁹, de forma a facilitar a avaliação de risco e a tomada de decisão pelos profissionais de saúde.

Esta base de dados compila os dados de segurança e toxicidade de excipientes disponíveis em várias fontes, disponibilizando-os em acesso livre. Apresenta informações pré-clínicas, clínicas, regulamentares e análises toxicológicas, permitindo a pesquisa de excipientes “FOR” e excipientes “BY”. Esta dupla natureza do STEP, no qual as informações de toxicidade e segurança podem ser pesquisadas em ambas as direções, permite uma abordagem completa na avaliação de risco para o uso de excipientes.⁹

O esquema para o banco de dados foi desenvolvido de forma interativa, sendo útil quer para profissionais responsáveis pelo desenvolvimento de medicamentos autorizados para uso em adultos, quer para o seu uso *off-label* em crianças. Para além dos dados pediátricos, pode ser usado com outros fins, como por exemplo a seleção de espécies para estudos de toxicidade, estudos de previsão de toxicidade, etc.⁹

O sucesso deste e de outros bancos de dados depende da contribuição contínua da indústria, academia, hospitais, agências reguladoras e da comunidade científica, assegurando a manutenção, atualização e expansão destas plataformas. As empresas são por isso encorajadas a um esforço colaborativo para contribuir com os seus dados de forma não confidencial, para evitar a duplicação de esforços e economizar recursos envolvidos na testagem da toxicidade.⁹

VI. FUNDAMENTAÇÃO PARA A INVESTIGAÇÃO

A maioria dos excipientes farmacêuticos é reconhecida como segura. No entanto, o aumento do número de notificações adversas de excipientes únicos levanta preocupações, particularmente para os grupos mais vulneráveis, especialmente neonatos. Para a elaboração duma fórmula magistral devem utilizar-se excipientes, que contribuem para a estabilidade da formulação. A escolha dos excipientes é um ponto crítico na elaboração de formulações pediátricas uma vez que alguns deles têm limites máximos recomendados por população-alvo.

A falta de medicamentos comercializados adaptados às necessidades pediátricas justifica a preparação de formulações magistrais. O farmacêutico tem um papel chave na elaboração de formulações adequadas e seguras para este grupo etário, sendo que deverá ter em conta que alguns excipientes aceitáveis em formulações para adultos não serão adequados para uso pediátrico.

Pretende-se que a presente investigação permita a identificação de casos em que poderá ser reconhecida a ingestão de excipientes em doses acima dos limites recomendados. Consequentemente, o estudo de soluções tecnicamente adequadas, visando a redução das doses diárias administradas de excipientes considerados problemáticos e/ou a eliminação na composição dos veículos usados na obtenção das preparações líquidas orais manipuladas para uso em neonatologia. De referir que a maioria dos veículos utilizados figuram no Formulário Galénico Português (FGP).

Os dados obtidos poderão ainda enriquecer as bases de dados existentes, contribuindo para colmatar a falta de informação sobre o tema, diversas vezes relatada nas referências bibliográficas mencionadas ao longo do trabalho.

VII. OBJETIVOS DA INVESTIGAÇÃO

1. Detetar a eventual presença de excipientes considerados problemáticos nas preparações líquidas orais manipuladas para uso em Neonatologia, em contexto real, numa instituição hospitalar;
2. Quantificar as doses diárias de cada excipiente problemático administradas aos doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e confrontar com os respetivos limites propostos pela EMA e/ou outras entidades credíveis cientificamente;
3. Procurar eventuais registos clínicos de situações que configurem as reações adversas descritas na bibliografia para cada um dos excipientes problemáticos e tentar estabelecer possíveis nexos de causalidade;
4. Propor soluções tecnicamente adequadas, visando a redução das doses diárias administradas de excipientes problemáticos e/ou a eliminação da sua presença na composição dos veículos usados na obtenção das preparações líquidas manipuladas para uso oral em Neonatologia na instituição hospitalar em causa.

VIII. MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo. Os dados recolhidos foram compilados, com dupla conferência, na base de dados do Microsoft Excel®. O seu tratamento estatístico foi realizado no programa *Statistical Package for Science Social (SPSS)* versão 20.

A metodologia de trabalho adotada foi a seguinte:

1. Definição de um conjunto de excipientes considerados problemáticos relativamente ao seu uso em preparações orais líquidas em neonatologia, através da pesquisa bibliográfica sobre os mesmos.

- 1.1. Pesquisa e sistematização das respetivas doses diárias máximas recomendadas para cada excipiente considerado problemático.
 - 1.2. Pesquisa e sistematização das reações adversas descritas na bibliografia para cada excipiente considerado problemático.
2. Levantamento das preparações manipuladas orais líquidas com mais unidades dispensadas pelos Serviços Farmacêuticos à UCIN entre 01.01.2017 e 31.01.2019, através da ferramenta informática SGICM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento). Dentro destas, seleção das 10 preparações com mais unidades dispensadas e que contêm, obrigatoriamente, um ou mais excipientes considerados problemáticos (definidos no ponto 1.).
3. Identificação da composição qualitativa e quantitativa das 10 preparações selecionadas e respetivos veículos.
4. Cálculo da quantidade de excipiente (mg/ml) para cada formulação oral selecionada.
5. Identificação das doses diárias de cada excipiente considerado problemático, ingeridas por cada doente.
 - 5.1. Avaliação das prescrições médicas da UCIN contendo inícios de tratamento com pelo menos uma das formulações selecionadas, no período temporal entre 1.9.2019 e 31.8.2020, com recolha dos seguintes dados: dias de vida e peso à data da 1^a prescrição, medicamento manipulado em causa, dose/posologia prescritas. Foram excluídas todas as prescrições cuja data de início do tratamento foi anterior ao período definido.
 - 5.2. Cálculo do aporte diário (mg/kg) de cada excipiente por doente.
 - 5.3. Avaliação segundo as recomendações adotadas no ponto 1.1.
6. Nos casos em que se verifique ingestão de doses de excipientes problemáticos superiores aos limites recomendados (1.1.), análise dos processos clínicos dos respetivos doentes, tendo em vista procurar eventuais registos de situações que configurem uma ou mais reações adversas descritas na bibliografia (1.2.).

IX. RESULTADOS

Objetivo 1 e 2 | Resultados

Do resultado da pesquisa bibliográfica, resume-se, em seguida, informação dos excipientes mais referenciados como potencialmente perigosos, se usados excessivamente em neonatologia.

(Esta abordagem não pretende ser exaustiva, mas visa refletir sobre questões com maior probabilidade de serem relevantes em doentes pediátricos. Essas questões devem também ser tidas em consideração ao reformular formas farmacêuticas comercializadas para adultos que podem ter aplicação na prática pediátrica.⁴ Para informações adicionais devem ser consultadas, por exemplo, as recomendações da EMA).

✓ Álcool benzílico / ácido benzóico / benzoatos e parabenos

Estes excipientes pertencem ao grupo dos conservantes antimicrobianos, cujo objetivo é preservar as características do manipulado pelo maior período de tempo possível.¹⁰

São usados principalmente em formulações aquosas, uma vez que a presença de água favorece o crescimento microbiano e em formulações com polímeros naturais (fonte de microorganismos).^{4,10}

Apesar de não serem contraindicados, não se recomenda o uso de conservantes em preparações para doentes com menos de 3 anos de idade, dada a falta de maturidade fisiológica e metabólica deste grupo etário, que pode conduzir à sua acumulação hepática, além de poderem originar reações alérgicas ou inespecíficas.

A sua atividade depende do pH, pelo que se deve conhecer o intervalo no qual são ativos e se esse pH é compatível com o intervalo de pH de maior estabilidade do princípio ativo.¹⁰

Os conservantes não são necessários quando as formulações se destinam a uso imediato, nem quando o pH do meio é menor que 3 ou maior que 9.

De notar que é frequente a sua utilização em forma de sais, já que possuem maior solubilidade. Por exemplo, o ácido benzóico usa-se na forma de benzoato de sódio, mais solúvel em água.¹⁰

O álcool benzílico é usado como conservante, principalmente em medicamentos injetáveis. Na população adulta, é metabolizado em ácido benzóico, que é conjugado no fígado com a glicina. Como resultado, o ácido hipúrico formado é excretado na urina. No entanto, em prematuros e recém-nascidos (com menos de 28 dias), esta conversão do ácido benzóico em ácido hipúrico é muito reduzida, devido à imaturidade hepática, levando à acumulação de ácido benzoico, podendo causar acidose metabólica e depressão respiratória. Pode ainda causar reações alérgicas ou tóxicas em doentes com menos de 3 anos, pelo que não deve ser utilizado por mais de uma semana. Existe risco de toxicidade por efeito cumulativo.^{4,11,12}

A quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida.¹¹

O ácido benzóico e benzoatos (de sódio e de potássio) podem aumentar o risco de icterícia neonatal (menores de 28 dias) por aumento da bilirrubina sérica na sequência do seu deslocamento da albumina. A icterícia pode evoluir para kernicterus.¹¹ Podem causar também hipersensibilidade.

Os parabenos (ésteres do ácido parahidroxibenzóico e os seus sais de sódio) são os conservantes mais usados devido à sua eficácia numa ampla faixa de pH e ao seu largo espetro de atividade antimicrobiana. Além disso, são também eficazes contra leveduras e fungos. Nas formulações farmacêuticas orais os mais usados são o metilparabeno e o propilparabeno.¹⁴

Os parabenos são de declaração obrigatória pelo seu potencial alergénico. Podem desencadear uma reação de hipersensibilidade cruzada em doentes alérgicos à aspirina (metabolito estruturalmente semelhante) e hiperbilirrubinémia.¹⁵

No que diz respeito à estimativa da quantidade aceitável de propilparabeno que pode estar presente numa formulação oral, a dose diária admitida é de 2 mg/kg e o nível sem efeito observável (do inglês *No Observed Effect Level*, NOAEL) é 100mg/kg/dia.¹⁴

A atividade antimicrobiana dos parabenos é reduzida na presença de polissorbato 80, sendo ainda incompatíveis com substâncias como o talco ou sorbitol.¹⁴

✓ Polissorbatos

Os polissorbatos são derivados dos ésteres dos sorbitanos e sorbidos com ácidos gordos produzidos pela reação do poliol, sorbitol, com o óxido de etileno.¹⁶ São usados como agentes dispersantes, emulsionantes, surfactantes não iónicos, solubilizantes, entre outros.^{15,16}

Geralmente não são considerados tóxicos ou irritantes. No entanto, têm sido associados a efeitos colaterais graves, incluindo mortes em recém-nascidos com baixo peso que receberam preparações de vitamina E com essa substância. A dose diária admitida total dos ésteres de polissorbato é de 10mg/kg e o NOAEL é de 1000mg/kg.¹⁷ De reter a possibilidade de desenvolvimento em recém-nascidos de pré-termo da síndrome de E-Ferol, caracterizado por trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão e acidose metabólica.¹⁷ O mais utilizado é o polissorbato 80.

✓ Álcool etílico (etanol)

O etanol é usado principalmente como solvente em formulações orais líquidas de substâncias ativas insolúveis em água ou que sofrem degradação por hidrólise. Também pode ser usado, por exemplo, como conservante antimicrobiano ou como solvente de extração em medicamentos fitoterápicos.¹⁸

O etanol é um dos excipientes que suscita maior preocupação das entidades reguladoras da saúde, pela suscetibilidade para causar neurotoxicidade (atravessa facilmente a barreira hematoencefálica) e eventos cardiovasculares na população pediátrica, sendo que é um excipiente potencialmente tóxico em neonatos. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e é metabolizado principalmente no fígado em acetaldeído, que é posteriormente oxidado a acetato.¹⁵

O uso de etanol como excipiente acarreta riscos e efeitos adversos potenciais, já observados em doses tão baixas como 100 mg/dl. Esses efeitos incluem hipoglicemias, acidose e alterações hidroelectrolíticas. Uma ingestão elevada pode levar a coma, depressão respiratória e colapso cardiovascular.¹⁵

Por todos estes efeitos colaterais descritos, deve-se evitar o uso de qualquer tipo de álcool nas formulações pediátricas. A EMA estabelece a ingestão de uma quantidade inferior a 6mg/Kg/dose para crianças com idade inferior a 6 anos, mas não estabelece as quantidades máximas recomendadas para neonatos e lactentes.^{18,19} De notar que o

etanol também é capaz de interagir com muitas substâncias ativas de outros medicamentos coadministrados e, portanto, possíveis interações devem ser estudadas antes da administração concomitante.

✓ **Propilenoglicol**

O propilenoglicol é empregue como solvente/co-solvente em soluções orais. Apresenta propriedades conservantes e, quando se utiliza em conjunto com parabenos, potencia o efeito conservante dos mesmos.¹⁹ Tem maior poder dissolvente que o glicerol e menor viscosidade. O propilenoglicol é metabolizado através da enzima lactato desidrogenase, pelo que se deve ter especial atenção em doentes com défice desta enzima ou doentes com menos de 4 anos, já que o seu sistema enzimático ainda não está maduro, o que pode levar à acumulação do excipiente. As reações adversas notificadas referem-se à utilização de doses elevadas ou utilização prolongada e incluem hiperosmolalidade, acidose láctica, disfunção renal, disfunção hepática, cardiotoxicidade, doenças do sistema nervoso central (depressão, coma, convulsões), depressão respiratória e disfunção orgânica multisistémica. Estas reações normalmente revertem após suspensão do propilenoglicol e, nos casos mais graves, após hemodiálise. É necessária monitorização clínica.¹¹

Face ao exposto, a EMA estabeleceu uma dose máxima diária de 1 mg/kg para lactentes menores de 4 semanas e 50mg/kg para crianças com idade inferior a 5 anos. Doses superiores a 500 mg/kg/dia podem ser administradas a crianças com idades superiores a 5 anos, mas devem ser ponderadas caso a caso.¹¹

✓ **Sorbitol**

O sorbitol é usado fundamentalmente como veículo de formulações orais líquidas. É um bom substituto da sacarose em diabéticos pelo seu poder edulcorante e pelo facto de ser um monossacarídeo que não é prontamente absorvido no intestino. No entanto, deve ser ingerido em pequenas quantidades, uma vez que pode causar diarreia osmótica. Como o sorbitol é metabolizado em frutose, está contraindicado em doentes pediátricos com intolerância hereditária à frutose e hipoglicémia (em casos graves, pode causar danos hepáticos acompanhados de coma e resultar em morte).⁴

As doses diárias máximas para administração por via oral estão fixadas em 5 mg/kg para crianças menores de 2 anos (pela probabilidade de uma intolerância hereditária à frutose não diagnosticada) e 140mg/Kg para crianças com idade superior a 2 anos.¹¹

Após avaliação da informação disponível sobre os excipientes e sua utilização em neonatologia, decidiu efetuar-se a seleção dos excipientes considerados problemáticos ou prioritários no sentido de os evitar e/ou monitorizar, com base no ESNEE².

Na **tabela I** estão representados os excipientes selecionados pela probabilidade de causar danos e efeitos adversos em neonatos, as doses diárias máximas recomendadas, as reações adversas descritas e as respetivas referências bibliográficas consideradas.

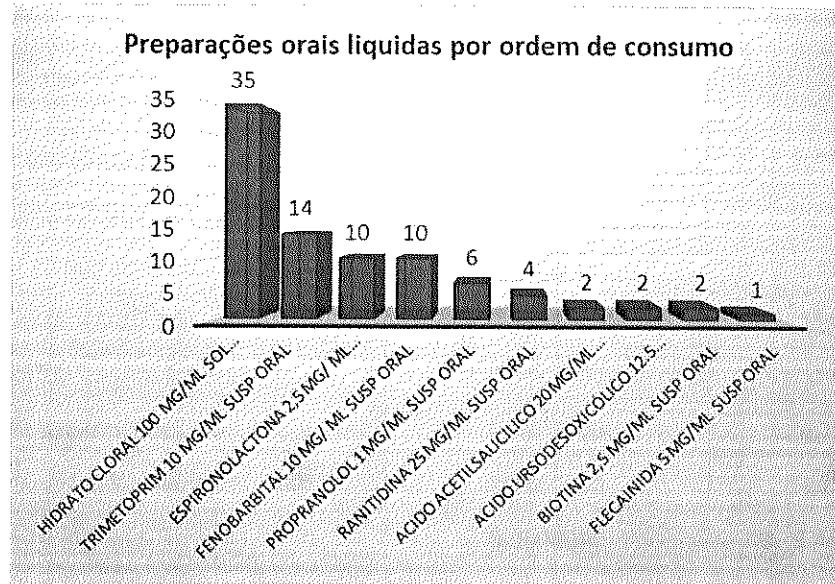
Tabela I – Excipientes considerados problemáticos

Excipiente	Dose diária máxima recomendada	Reações Adversas/Considerações
Álcool benzílico	Contraindicado em neonatos 5mg/Kg/dia para crianças com mais de 4 semanas ^{12,15}	Acidose metabólica, depressão respiratória e neurotoxicidade ^{11,19}
Ácido benzoíco/ Benzoato de sódio	5mg/Kg (no total) ¹³	Aumenta a bilirrubina livre e risco de Kernícterus Não recomendado em neonatos ¹¹
Etanol	6mg/Kg para crianças <6 anos ¹⁸	Depressão respiratória, neurotoxicidade e toxicidade cardiovascular ^{15,18} Evitar em formulações pediátricas
Propilenoglicol	1mg/kg (até 28 dias) 50mg/kg (>29 dias a 4 anos) ^{11,20}	Citotoxicidade; convulsões; efeitos cardiovasculares; Neurotoxicidade; Depressão respiratória, acidose lática, efeito laxante por via oral devido à hiperosmolaridade ²⁰
Propilparabeno	2mg/kg ¹⁴	Evitar em neonatos; Hiperbilirrubinémia em neonatos; reações de hipersensibilidade Efeito tóxico cumulativo ^{14,15}
Polissorbato 80	10mg/kg (calculado como o total de esteres de polissorbato) ¹⁷	Síndrome E-ferol em neonatos pré-termo (trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão, acidose metabólica) ¹⁷
Sorbitol	5mg/kg (\leq 2 anos) 140mg/kg (> 2anos) ¹¹	Contraindicado em doentes com intolerância hereditária à frutose (metabolizado a frutose) Diarreia osmótica, flatulência; distensão abdominal; síndrome malabsorção; dano hepático; coma ^{4,11}

Do levantamento das preparações manipuladas orais líquidas com mais unidades dispensadas pelos Serviços Farmacêuticos à UCIN entre 01.01.2017 e 31.01.2019, resultou uma listagem com 29 formulações magistrais. Desta listagem, e por ordem decrescente dos consumos das mesmas, foram selecionadas 10 formulações contendo um ou mais excipientes considerados problemáticos na sua composição. Esta seleção é apresentada na **tabela II** e no **Gráfico 1**.

Tabela II – Preparações manipuladas orais líquidas

Trimetoprim 10 mg/ml Susp oral
Acido Ursodesoxicólico 12.5 mg/ml Susp oral
Espironolactona 2,5 mg/ ml Susp oral
FENobarbital 10 mg/ ml Susp oral
PropRANOLol 1 mg/ml Susp oral
Ranitidina 25 mg/ml Susp oral
Biotina 2,5 mg/ml Susp oral
Acido Acetilsalicílico 20 mg/ml Susp oral
Flecainida 5 mg/ml Susp oral
Hidrato Cloral 100 mg/ml Sol oral



Foram realizadas **86** prescrições que duplicam estatisticamente se considerarmos que abarcam prescrição relativa a 2 excipientes problemáticos para avaliação de doses.

Estas prescrições destinaram-se a **64** doentes com dias de vida à data da 1^a prescrição entre 0-114 dias. A média de dias de vida à data da primeira prescrição foi de 25,5.

A composição qualitativa e quantitativa das 10 preparações selecionadas, assim como de cada um dos veículos usados nas mesmas, foi analisada de forma minuciosa. A mesma encontra-se detalhada no Anexo I).

A partir da composição de cada formulação e respetivos veículos, procedeu-se ao cálculo da quantidade de excipiente (mg/ml) para cada formulação. Dos excipientes considerados problemáticos, apenas 2 fazem parte das formulações selecionadas: propilparabeno e propilenoglicol.

Os resultados deste cálculo estão summarizados na **tabela III**.

Tabela III – Composição quantitativa em excipiente problemático (mg/ml) para cada formulação

Manipulado	Propilparabeno (mg/ml)	Propilenoglicol (mg/ml)
Acido Acetilsalicílico 20 mg/ml Susp oral	0,3000000	9,4400000
Acido Ursodesoxicólico 12,5 mg/ml Susp oral	0,7860000	24,7328000
Biotina 2,5 mg/ml Susp oral	0,3000000	9,4400000
Espironolactona 2,5 mg/ ml Susp oral	0,3000000	9,4400000
FENobarbital 10 mg/ ml Susp oral	0,3000000	9,4400000
Flecainida 5 mg/ml Susp oral	0,3537000	11,12976
Hidrato Cloral 100 mg/ml Sol oral	0,5502000	17,31296000
PropRANOLol 1 mg/ml Susp oral	0,7860000	24,7328000
Ranitidina 25 mg/ml Susp oral	0,7860000	24,7328000
Trimetoprim 10 mg/ml Susp oral	0,3000000	9,4400000

Da pesquisa informática das prescrições médicas contendo as preparações em causa no período retrospectivo estipulado, resultaram os dados compilados por excipiente nas **tabelas IV e V**.

Tabela IV – Dose diária de propilenoglicol ingerida (mg/Kg/dia)

	Dias de vida							
	≤28 dias				>28 dias			
	N _{prescrições} total	N _{prescrições} (>1mg/kg/dia)	Mínimo	Máximo	N _{prescrições} total	N _{prescrições} (>50mg/kg/dia)	Mínimo	Máximo
Trimetoprim 10 mg/ml susp oral	12	11	0,9605	1,9258	2	0	1,888	1,9265
Ácido Acetilsalicílico 20 mg/ml susp oral	0	0	.	.	2	0	2,2913	2,36
Ácido Ursodesoxicólico 12,5 mg/ml susp oral	0	0	.	.	2	0	39,5725	43,9694
Espironolactona 2,5 mg/ ml susp oral	2	2	7,4282	7,7276	8	0	3,6491	14,9053
FENobarbital 10 mg/ ml susp oral	2	2	5,5775	6,9355	8	0	0,4855	9,7824
Hidrato Cloral 100 mg/ml sol oral	24	24	5,3180	17,1285	11	0	6,6932	26,5381
PropRANOLol 1 mg/ml susp oral	5	5	40,7684	76,2966	1	0	30,5029	30,5029
Ranitidina 25 mg/ml susp oral	3	3	1,001	6,0324	1	0	4,4519	4,4519
Flecainida 5 mg/ml susp oral	1	1	9,1556	9,1556	0	0	.	.
Biotina 2,5 mg/ml susp oral	2	2	12,8874	17,3211	0	0	.	.

Legenda: N_{prescrições}, número total de prescrições por preparação; N_{prescrições} >mg/kg/dia, n.^o de prescrições em que a dose diária excede a recomendada para a idade.

Tabela V - Dose diária de propilparabeno ingerida (mg/Kg/dia)

	Propilparabeno (mg/kg/dia)			
	N _{prescrições} total	N _{prescrições} (>2mg/kg/dia)	Mínimo	Máximo
Trimetoprim 10 mg/ml susp oral	14	0	0,030523	0,061224
Acido Acetilsalicílico 20 mg/ml susp oral	2	0	0,072816	0,075000
Acido Ursodesoxicólico 12,5 mg/ml susp oral	2	0	1,257600	1,397333
Espironolactona 2,5 mg/ ml susp oral	10	0	0,115966	0,473684
FENobarbital 10 mg/ ml susp oral	10	0	0,015429	0,310881
Hidrato Cloral 100 mg/ml sol oral	35	0	0,000169	0,843372
PropRANOLol 1 mg/ml susp oral	6	2	0,969373	2,424679
Ranitidina 25 mg/ml susp oral	4	0	0,031810	0,191707
Flecainida 5 mg/ml susp oral	1	0	0,290961	0,290961
Biotina 2,5 mg/ml susp oral	2	0	0,409556	0,550459

Legenda: N_{prescrições}, número total de prescrições por preparação; N_{prescrições} >mg/kg/dia, n.^o de prescrições em que a dose diária excede a recomendada para a idade.

Objetivo 3 | Resultados

Das 86 prescrições para validação de 172 situações de exposição a excipientes problemáticos, foi verificada a ingestão de doses superiores aos limites recomendados em 52, 50 delas para o excipiente propilenoglicol, em neonatos com menos de 28 dias de vida. Foram analisados os processos clínicos dos respetivos doentes, tendo em vista procurar eventuais registos de situações que configurassem uma ou mais reações adversas descritas na bibliografia. Apenas se identificaram 5 registos com possível nexo de causalidade (**tabela VI**).

Tabela VI – Reações adversas com possível nexo de causalidade

Manipulado	Registo em processo clínico de Reação Adversa descrita	Excipiente suspeito
PropRANOLol 1 mg/ml Susp oral	Hiperbilirrubinémia	Propilparabeno
	Alterações cardiovasculares (bradicardia); Depressão respiratória	Propilenoglicol
	Hiperbilirrubinémia	Propilparabeno
	Alterações cardiovasculares (bradicardia)	Propilenoglicol
	Dejeções líquidas que normalizaram após suspensão	Propilenoglicol

Objetivo 4 | Resultados

Algumas soluções a considerar para a redução das doses diárias administradas de excipientes problemáticos e/ou eliminação da sua presença:

- ✓ Pesquisa bibliográfica de formulações com diferente composição (ausência dos excipientes em causa);
- ✓ Aumento da concentração da suspensão em causa, com diminuição da ingestão do veículo/excipiente em causa;
- ✓ Alteração dos excipientes utilizados na preparação dos veículos em causa, nomeadamente a alteração do solvente propilenoglicol e do conservante propilparabeno.

X. DISCUSSÃO/ CONCLUSÕES

Da análise dos resultados obtidos podemos retirar algumas considerações de interesse à discussão. Umas poderão ser consideradas limitações ao estudo, outras serão particularidades ou observações que se consideraram úteis partilhar e/ou justificar.

- a. A preparação oral líquida “hidrato de cloral” é maioritariamente prescrita em regime de toma única ou SOS. O facto de ser maioritariamente administrado em regime de toma única para alívio da ansiedade e sedação antes de exames ou procedimentos médicos e/ou de enfermagem diminui substancialmente a exposição aos excipientes da formulação. Embora este contexto tenha dificultado uma avaliação fidedigna, o facto de a exposição ser ocasional, diminui a preocupação com esta formulação e seus excipientes.
- b. Das prescrições médicas com pelo menos uma das formulações selecionadas, foram excluídas 10 por não corresponderem à primeira prescrição no período em análise (não contabilizadas nos resultados).
- c. Da lista dos excipientes problemáticos adotada, apenas 2 foram alvo de avaliação neste estudo, dado que são os únicos utilizados nas formulações selecionadas (propilparabeno e o propilenoglicol).
- d. De salientar que o benzoato de sódio é um excipiente presente na composição de algumas preparações do formulário da instituição em causa, ainda que não o seja nas formulações selecionadas. Deverá assim ser alvo futuro de uma avaliação direcionada.
- e. Os restantes excipientes problemáticos: etanol, ácido benzóico, álcool benzílico, polissorbato 80 e sorbitol não são usados nas preparações manipuladas orais líquidas da instituição em causa.
- f. Não foi possível confirmar retrospectivamente um nexo de causalidade entre as situações clínicas registadas nos processos dos doentes, uma vez que são quadros clínicos habituais neste tipo de doentes (diarreia, efeitos cardiovasculares, hiperbilirrubinémia).

Foram equacionadas medidas para redução das doses diárias administradas de excipientes problemáticos e/ou eliminação da sua presença, sendo que:

1. A preparação de suspensão de biotina foi substituída pela preparação de cápsulas de 5 e 10mg, habitualmente prescritas para tratamentos pediátricos em regime de ambulatório, em casos de diagnóstico de doença metabólica. Para casos em que a dose difere destas duas opções, e a abertura da cápsula não é opção viável, determinou-se manter a suspensão oral de biotina, com aumento da concentração da mesma, o que implica um menor volume a administrar e consequente diminuição da dose de excipiente ingerida.
2. O excipiente propilenoglicol excedeu as doses diárias máximas admissíveis (mg/kg) em 50 situações. Se analisarmos a proveniência do mesmo, percebemos que advém da solução conservante, utilizada nos veículos B.9 e Xarope B.19, o concentrado de parabenos.

O propilenoglicol é usado neste concentrado como solvente, uma vez que a solubilidade dos parabenos é muito superior em propilenoglicol que em água.

Além disso, o próprio propilenoglicol, por si só, também apresenta propriedades antimicrobianas, atuando sinergicamente com os parabenos.¹⁹

Avaliar ensaiar a preparação do concentrado de parabenos em água em vez de no propilenoglicol.

3. Da pesquisa bibliográfica de formulações com diferente composição equacionam-se mudanças nas opções de formulação, com uso de veículo FGP B.12 em detrimento dos veículos FGP B.9 e FGP B.19, dado que estes últimos contêm maior quantidade de concentrado de parabenos na sua composição. São exemplos práticos desta alternativa optar, por exemplo, por propranolol (FGP V.II.3) ou espironolactona (FGP A.VII.1).⁵ (Composição quantitativa de concentrado de parabenos/100ml ou 100g de veículo: B.9 – 1g; B.11 – 1g; B.19. – 2g e B.12: 0.3g)
4. É informação constante no FGP, a possível substituição dos parabenos por soluções conservantes alternativas como sejam o benzoato de sódio ou sorbato de potássio a 0,2%, com eventual ajuste de pH a intervalos de maior atividade destas soluções.⁵

No entanto, estas alterações carecem de estudos microbiológicos que assegurem os prazos de utilização determinados para os veículos em causa, ensaiados usando o concentrado de parabenos como solução conservante.

5. Formulações em que se detetou oportunidade de uso da substância ativa em detrimento do produto acabado: propranolol, espironolactona, ácido ursodesoxicólico e flecainida. No caso da espironolactona⁵ e do propranolol⁵ estão estudadas e disponíveis formulações magistrais no FGP, a partir da substância ativa pura.

XI. PERSPECTIVAS FUTURAS

No decorrer do projeto, tal como na vida em geral, deparamo-nos com resultados e/ou reflexões que nos conduzem à necessidade de renovar desafios. Foi neste sentido que constatamos a necessidade de futuros estudos considerados pertinentes, como complemento e/ou seguimento deste projeto. São eles:

- ✓ Avaliação dos excipientes da medicação concomitante à data de prescrição dos manipulados: os doentes em UCIN estão sob perfis farmacoterapêuticos complexos. Sendo doentes polimedicados, a avaliação relativa à exposição aos excipientes apenas estará completa se investigada também a composição dos medicamentos comerciais administrados, nas diversas vias de administração passíveis de absorção sistémica.
- ✓ A alteração do concentrado de parabenos para uma solução conservante alternativa: tentar-se-á estabelecer parceria com a academia para realização de estudos de estabilidade microbiológica dos veículos submetidos a alteração dos seus excipientes, nomeadamente dos conservantes.
- ✓ Alargamento do estudo (e das alterações a efetivar em consequência dos resultados obtidos) às restantes formulações magistrais pediátricas do formulário magistral pediátrico da instituição.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency. *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use Table of contents.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
2. Turner M. European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE). *Infant.* 2011;7(6):196–199.
http://www.infantgrapevine.co.uk/journal_article.html?RecordNumber=6270.
3. Nellis G. The use of excipients in medicines administered to neonates in Europe 1. 2017.
4. European Medicines Agency. Reflection paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.
5. Barbosa CM (Coord.). *Formulário Galénico Português.* ANF. CETMED; 2005.
6. Valeur KS, Hertel SA, Lundstrøm KE, Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children – Protocol for the SEEN project. *Dan Med J.* 2017;64(2):1–5.
7. Montero M-B, Coronado NMJ, Cabello De Los Cobos M-B, Zambrano R, Palacios M, Suárez D. Formulación magistral en pediatría. *Vox Paediatr.* 2012;19 (1):30–42. <https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed19.1pags30-42.pdf>.
8. Cuzzolin L. Neonates exposed to excipients : concern about safety. 2018;7(1):1–10. doi:10.7363/070112
9. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 - The pilot version. *Int J Pharm.* 2013;457(1):310–322. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.09.013
10. Corrales GP. Excipientes en Formulación Magistral. Em: *Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia.* 1ª. Madrid: Master Line & Prodigio, S.L; 2011:70–90.
11. European Medicines Agency. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use (EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1*); 2019.
12. European Medicines Agency. *Questions and Answers on Benzyl alcohol in the context of the revision of the guideline on ‘Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use’ (CPMP/463/00).*; 2014.
13. European Medicines Agency. *Questions and Answers on Benzoic acid and Benzoates in the context of the revision of the guideline on ‘Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for Questions and answers on benzoic acid and benzoates in the context of the revision.*; 2014.

14. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.; 2015;44(EMA/CHMP/SWP/272921/2012):1–3.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143139.pdf.
15. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, et al. Excipients in the paediatric population: A review. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):1–44. doi:10.3390/pharmaceutics13030387
16. NOGUEIRA, PRISTA CORREIA, ALVES MORGADO, R.; SOUSA LOBO J. *Tecnologia Farmaceutica - volume 2.* 4^a. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
17. Medicines Agency E. Information for the package leaflet regarding polysorbates used as excipients in medicinal products for human use. *Eur Med agency Commitee Med Prod Hum Use.* 2018;44(November):1–14.
18. European Medicines Agency. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). 2014.
19. Cañete-Ramírez C, García-Palomo M, García-Palop B, Cabañas-Poy M. Formulación magistral y excipientes en pediatría. *EL Farm Hosp.* 2018;213:22–28.
20. European Medicines Agency. Propylene glycol used as an excipient. Report published in support of the «Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use» (EMA/CHMP/704195/2013).; 2017.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. Composição qualitativa e quantitativa de cada preparação oral líquida constante na tabela IV, assim como dos veículos usados nas mesmas.

Trimetoprim 10 mg/ml Susp oral	100ml
Trimetoprim pó	1g
Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	qbp 100ml

Ácido Ursodesoxicólico 12,5 mg/ml Susp oral	100ml
Ácido ursodesoxicólico 250mg cápsulas	5 cápsulas
Glicerina	1,6ml
Essência	5 gotas
Xarope simples conservado com parabenos (FGP B19)	qbp 100ml

Espironolactona 2,5 mg/ml Susp oral	100ml
Espironolactona 25mg comprimidos	10 comp
Ácido cítrico 250mg/ml solução	acerto pH (4,5)
Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	qbp 100ml

Fenobarbital 10 mg/ml Susp oral	100ml
Fenobarbital 100mg comprimidos	10 comp
Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	qbp 100ml

Hidrato Cloral 100 mg/ml Sol oral	100ml
Hidrato de cloral pó	10g
Ácido cítrico 250mg/ml solução (FGP B.16)	acerto pH (4)
Água ppi	20ml
Essência de banana, sol aquosa a 10% (m/v) (FGP B.17)	10ml
Xarope simples conservado com parabenos (FGP B19)	qbp 100ml

Propranolol 1 mg/ml Susp oral	100ml
Propranolol 40mg comprimidos	100mg
Ácido cítrico 250mg/ml solução (FGP B.16)	acerto pH (3/5)
Água ppi	2ml
Xarope simples conservado com parabenos (FGP B19)	qbp 100ml

Ranitidina 25 mg/ml Susp oral	100ml
Cloridrato de ranitidina pó	2,8g
Essência banana	0,5ml
Xarope simples conservado com parabenos (FGP B19)	qbp 100ml

Flecainida 5 mg/ml Susp oral	100ml
Flecainida 100mg comprimidos	5 comp
Metilcelulose 1% gel (FGP B11)	50ml
Xarope simples conservado com parabenos (FGP B19)	qbp 100ml

Biotina 2,5 mg/ml Susp oral	100ml
Biotina pó	0,25g
Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	qbp 100ml

Ácido Acetilsalicílico 20 mg/ml Susp oral	100ml
Ácido acetilsalicílico pó	2g
Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	qbp 100ml

Veículo para preparação de suspensões orais, isento de açúcar (FGP B9)	100ml
Goma xantana	0,1g
Polissorbato 20, sol aquosa a 0,1% (m/v)	5ml
Concentrado de parabenos (FGP B8)	1g
Sacarina sódica	0,2g
Essência de banana, sol aquosa a 10% (m/v) (FGP B17)	1ml
Celulose microcristalina+carboximetilcelulose sódica (89:11)	0,45g
Água purificada	qbp 100ml

Xarope conservado com parabenos (FGP B19)	100g
Concentrado de parabenos (FGP B8)	2g
Sacarose	66,7g
Água purificada	31,3g

Concentrado de parabenos (FGP B8)	100ml – 104,4g
Metilparabeno	7g
Propilparabeno	3g
Propilenoglicol	94,4g