UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

MARIANA FONSECA DE ANDRADE

EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES ANTINEOPLÁSICAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Brasília-DF
2023

MARIANA FONSECA DE ANDRADE

EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES ANTINEOPLÁSICAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília como requisito para obtenção de título de Bacharela em Farmácia.

Profa. Dra. Lunara Teles Silva
Co-orientador: Prof. Dr. Marcílio Cunha Filho

Brasília-DF
2023

BANCA EXAMINADORA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Mariana Fonseca de Andrade

Orientador(a): Profa. Dra. Lunara Teles Silva

Co-orientador(a): Prof. Dr. Marcílio Cunha Filho

Membros da banca examinadora:

1. Profa. Dra. Ana Carolina Figueiredo Modesto
2. Dra. Fernanda Aparecida Andrade

Data: 17/02/2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus que me permitiu concluir cada fase dos meus anos de estudo com esperança. E à Maria, exemplo de confiança e zelo, por ter me inspirado a cumprir minha missão de estudante com dedicação.

Agradeço ao meu pai, minha mãe, meu irmão e minha avó, que dividem a vida cotidiana comigo e que, por muitas vezes, sentiram minha ausência, necessária para concluir este trabalho, e me apoiaram em todas as etapas destes 5 anos de estudos, com paciência, disponibilidade e orações. E a outros familiares, os quais sabem da sua importância, o meu muito obrigada.

Agradeço ao meu namorado e melhor amigo, que não hesitou em sacrificar dias pelas minhas responsabilidades de estudante e que foi meu incentivo desde o início da graduação, e a sua família, sempre presente e amorosa.

Agradeço aos meus avós, Nelson, João e Julieta, *in memorian*, que contribuíram para a minha educação, à maneira especial de cada um.

A todos os meus amigos, desde à escola até a universidade e irmãos de fé, o meu agradecimento pelo tempo compartilhado, pelos ouvidos sempre disponíveis e pelas experiências e conhecimentos trocados.

Agradeço à minha orientadora Lunara, a qual tive a oportunidade de ter como professora e que se mostrou uma profissional comprometida a se espelhar, manifestando sempre paciência e dedicação.

Além disso, minhas palavras de agradecimento ao Prof. Dr. Marcílio, co-orientador deste trabalho, que contribuiu com experiência para o andamento da pesquisa.

O meu muito obrigada a todos os professores que tive o privilégio de conhecer na Universidade de Brasília, pelas correções e ensinamentos entregues com tanto empenho para contribuir com a minha formação profissional.

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho e para concluir este ciclo, pois, sobretudo, sozinha o caminho seria mais árduo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
1.1 CÂNCER: ASPECTOS GERAIS.....15
1.1.1 Epidemiologia do câncer.....15
1.2 CÂNCER EM CRIANÇAS.....16
1.2.1 Epidemiologia do câncer em crianças.....17
1.2.2 Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças.....18
1.3 TERAPIA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS.....19
1.4 ESPECIFIDADES FISIOLÓGICAS E FARMACOCINÉTICAS EM CRIANÇAS.....21
1.5 PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA TERAPIA DO CÂNCER EM CRINÇAS: UMA PROBLEMÁTICA.....23
1.6 O PAPEL DOS EXCIPIENTES NAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS.....25
1.6.1 Ocorrência de efeitos indesejáveis em crianças devido aos excipientes.....26
2 JUSTIFICATIVA 28
3 OBJETIVOS 30
4 METODOLOGIA.....31
4.1 TIPO DE ESTUDO.....31
4.2 PROTOCOLOS CLÍNICOS DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS.....31
4.3 COLETA DE DADOS.....35
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....38
4.5 ANÁLISE DE DADOS.....39
5 RESULTADOS 40
5.1 MEDICAMENTOS DESCRITOS NOS PROTOCOLOS CLÍNICOS DE TRATAMENTO.....40
5.2 BULAS IDENTIFICADAS NAS BASES DE DADOS 40
5.3 EXCIPIENTES ENCONTRADOS NOS MEDICAMENTOS 40
5.3.1 Número total de excipientes encontrados nos medicamentos 40
5.3.2 Principais excipientes encontrados nas formulações farmacêuticas 41
5.3.3 Excipientes por via de administração dos medicamentos 44
5.3.4 Excipientes por agência de registro para comercialização 45
6 DISCUSSÃO 47
6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES 53

7 CONCLUSÃO 54
8 REFERÊNCIAS 55

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Classificação de excipientes farmacêuticos 26
Quadro 2. Lista de medicamentos preconizados no protocolo GBTLI LLA-99 32
Quadro 3. Lista de medicamentos preconizados no protocolo Interfant-06 33
Quadro 4. Lista de medicamentos preconizados no protocolo LLA-IC BFM 2009 34
Quadro 5. Agrupamento dos excipientes com mais de uma descrição nas bulas 38
Figura 1. Fluxograma do processo de seleção das bulas dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento da LLA registrados no Brasil, nos Estados Unidos e no Reino Unido.....41
Tabela 1. Frequência dos excipientes encontrados nas formulações antineoplásicas analisadas (Total de excipientes = 872) 42
Tabela 2. Principais excipientes presentes nas formulações administradas por via oral 43
Tabela 3. Principais excipientes presentes nas formulações administradas por via parenteral 45
Figura 2. Principais excipientes presentes nas bulas do Brasil (A), Estados Unidos (B) e Reino Unido (C) 46

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIE	Anti-inflamatórios esteroidais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA-C	Citarabina
ASP	Asparaginase
BFM	Grupo de estudo Internacional Berlim-Frankfurt-Münster
CPM	Ciclofosfamida
CYP	Enzima do citocromo P450
Da	Daltons
DCB	Denominação Comum Brasileira
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNR	Daunorrubicina
DOX	Doxorrubicina
DRM	Doença residual mínima
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
EGIL	European Group for Immunophenotyping Leukemias
EMA	*European Medicines Agency*
EUA	Estados Unidos da América
FDA	*Food and Drug Administration*
GBTLI	Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfoide Aguda na Infância
GLOBOCAN	*Global Cancer Observatory*
IARC	*International Agency for Research on Cancer*
IC	Intercontinental
IFO	Ifosfamida
IV	Intravenosa
IT	Intratecal
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
MIT	Mitoxantrona
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial da Saúde
SC	Subcutânea
TGI	Trato gastrintestinal

VCR	Vincristina
VP-16	Etoposídeo
PA	Princípios ativos
6-MP	Mercaptopurina
6-TG	Tioguanina

RESUMO

Introdução: As leucemias são os principais tipos de cânceres que acometem crianças e adolescentes. A farmacoterapia dessa doença onco-hematológica, como na maioria dos esquemas terapêuticos em pediatria, é influenciada pelos desafios relacionados à obtenção de formulações farmacêuticas específicas para esse público-alvo, incluindo a necessidade de adequação da forma farmacêutica e escolha de excipientes apropriados. Além disso, os pacientes pediátricos e com câncer são considerados grupo de maior risco. Nesse sentido, explorar a temática segurança no uso de medicamentos em pacientes pediátricos em tratamento de leucemias agudas, relacionando toxicidade de excipientes, pressupõe a geração de informações que contribuam para a tomada de decisão em saúde. **Objetivo:** Identificar os excipientes presentes na formulação de medicamentos antineoplásicos, registrados no Brasil, nos Estados Unidos e no Reino Unido, utilizados no tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda em pacientes pediátricos. **Métodos:** A primeira etapa do estudo consistiu no levantamento dos fármacos antineoplásicos presentes nos protocolos (1) do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA na Infância (GBTLI), (2) do Grupo Holandês para Oncologia Pediátrica (livre tradução de *Stichting Kinderoncologie Nederland*) (Interfant) e (3) do Grupo Berlim-Frankfurt-Münster (BFM). A segunda etapa contemplou a identificação e categorização dos excipientes dos medicamentos utilizados no tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda a partir das bulas dos princípios ativos selecionados e acessadas por meio dos repositórios de bulas do Brasil (Anvisa), Estados Unidos (*Dailymed*) e Reino Unido (*Medicines*). A análise dos dados compreendeu a obtenção do número total de excipientes e medidas de dispersão e identificação dos principais excipientes encontrados nas formulações farmacêuticas. **Resultados:** Os fármacos selecionados foram ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, doxorrubicina, etoposídeo, ifosfamida, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, tioguanina e vincristina. No total, foram analisadas 202 bulas de produtos autorizados no Brasil, Estados Unidos e Reino Unido. Os excipientes foram citados 872 vezes nas bulas dos medicamentos avaliados, representados por 88 excipientes diferentes ou 65, considerando a junção dos excipientes em categorias maiores. A quantidade de excipientes por formulação variou de 0 a 17 substâncias com 4,32 (DP = 3,18) excipientes por bula. Os principais excipientes encontrados foram água (n=89, 10,21%); hidróxido de sódio (n=71, 8,49%), ácido clorídrico (n=71; 8,14%), amido (n=56; 6,42%) e lactose (n=55; 6,31%). Segundo a via de administração, 379 citações de 45 substâncias (considerando a junção dos excipientes) foram relatadas nos produtos de via oral. Os excipientes citados com maior

frequência nas formulações de uso oral foram amido (n=56; 14,78%), lactose (n=47; 12,40%) e estearato de magnésio (n=43; 11,35%). As formulações com indicação de uso por via parenteral foram constituídas por 33 excipientes (considerando a junção dos excipientes) citados 492 vezes. Os principais excipientes encontrados foram a água (n=72; 14,63%), ácido clorídrico (n=70; 14,23%) e hidróxido de sódio (n=67; 13,62%). No Brasil, foram identificados 38 excipientes diferentes (considerando a junção dos excipientes) citados 129 vezes. As principais substâncias utilizadas foram água (n=18; 13,95%), hidróxido de sódio (n=15; 11,63%), manitol (n=11; 8,53%) e ácido clorídrico (n=11; 8,53%). Nos Estados Unidos, 56 excipientes diferentes (considerando a junção dos excipientes) foram citados 553 vezes e foram representados principalmente por ácido clorídrico (n=49; 8,86%), seguido de hidróxido de sódio (n=45; 8,14%), água (n=42; 7,59%). No Reino Unido, por sua vez, 190 citações de 41 excipientes (considerando a junção dos excipientes) foram contabilizadas. **Conclusão:** A avaliação das formulações farmacêuticas de antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA infantil possibilitou a identificação de mais de sessenta diferentes tipos de excipientes, dentre os quais há aqueles que podem causar efeitos adversos em pacientes pediátricos. Assim, observa-se a necessidade de desenvolver formulações seguras para esta população não só no que tange aos fármacos, mas também considerando o potencial tóxico de excipientes farmacêuticos.

Palavras-chave: leucemia; antineoplásicos; bulas de medicamentos; preparações farmacêuticas; excipientes; crianças.

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are the main types of cancers that affect children and adolescents. The pharmacotherapy of this onco-hematological disease, as in most therapeutic regimens in pediatrics, is influenced by the challenges related to obtaining specific pharmaceutical formulations for this public target, including the need for adequacy of the pharmaceutical form and choice of appropriate excipients. In addition, pediatric and cancer patients are considered to be at higher risk. In this sense, exploring the issue of safety in the use of medicines in pediatric patients in treatment of acute leukemias, relating toxicity of excipients, presupposes the generation of information that contribute to health decision-making. **Objective:** To identify the excipients present in the formulation of antineoplastic drugs, registered in Brazil, the United States and the United Kingdom, used in the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in pediatric patients. **Methods:** The first stage of the study consisted of the survey of antineoplastic drugs present in the protocols (1) of the Brazilian Cooperative Group for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood (GBTLI), (2) of the Dutch Group for Pediatric Oncology (free translation from *Stichting Kinderoncologie Nederland*) (Interfant) and (3) of the Berlin-Frankfurt-Münster Group (BFM). The second stage included the identification and categorization of excipients of drugs used in the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia from the leaflets of the active principles selected and accessed through the medicine package inserts repositories of Brazil (Anvisa), United States (Dailymed) and the United Kingdom (Medicines). Data analysis included obtaining the total number of excipients and dispersion measures and identification of the main excipients found in pharmaceutical formulations. **Results:** The selected drugs were cyclophosphamide, citarabin, daunorrubicin, doxorubicin, etoposide, ifosfamide, mercaptopurine, methotrexate, mitoxantrone, thiguanine and vincristine. In total, 202 medicine package inserts of authorized products were analyzed in Brazil, the United States and the United Kingdom. Excipients were cited 872 times in the medicine package inserts of the evaluated drugs, represented by 88 different excipients or 65, considering the combination of excipients in larger categories. The amount of excipients per formulation varied from 0 to 17 substances with 4.32 (SD = 3.18) excipients per medicine package insert. The main excipients found were water (n=89, 10.21%); sodium hydroxide (n=71, 8.49%), hydrochloric acid (n=71; 8.14%), starch (n=56; 6.42%) and lactose (n=55; 6.31%). According to the route of administration, 379 citations of 45 substances (considering the junction of excipients) were reported in oral products. The most frequently cited excipients in oral formulations were starch (n=56; 14.78%), lactose (n=47; 12.40%) and

magnesium stearate (n=43; 11.35%). The formulations with indication of use by parenteral route were constituted by 33 excipients (considering the junction of the excipients) cited 492 times. The main excipients found were water (n=72; 14.63%), hydrochloric acid (n=70; 14.23%) and sodium hydroxide (n=67; 13.62%). In Brazil, 38 different excipients were identified (considering the excipient junction) cited 129 times. The main substances used were water (n=18; 13.95%), sodium hydroxide (n=15; 11.63%), mannitol (n=11; 8.53%) and hydrochloric acid (n=11; 8.53%). In the United States, 56 different excipients (considering the excipient junction) were cited 553 times and were represented mainly by hydrochloric acid (n=49; 8.86%), followed by sodium hydroxide (n=45; 8.14%), water (n=42; 7.59%). In the United Kingdom, 190 citations of 41 excipients (considering the excipient junction) were counted. **Conclusion:** The evaluation of pharmaceutical formulations of antineoplastic used in the treatment of infant ALL allowed the identification of more than sixty different types of excipients, among which there are those that can cause adverse effects in pediatric patients. Thus, there is a need to develop safe formulations for this population not only regarding drugs, but also considering the toxic potential of pharmaceutical excipients.

Keywords: leukemia; antineoplastic agents; medicine package inserts; pharmaceutical preparations; excipients; children.

APRESENTAÇÃO

O presente estudo consiste no Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Farmácia intitulado "**Excipientes em formulações antineoplásicas utilizadas no tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda em pacientes pediátricos**", apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O TCC foi elaborado segundo as recomendações na modalidade monografia. No presente texto é exposto o estudo sobre os excipientes presentes nas formulações de medicamentos antineoplásicos, registrados no Brasil, nos Estados Unidos e no Reino Unido, que foram selecionados a partir dos protocolos clínicos (1) do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA na Infância (GBTLI), (2) do Grupo Holandês para Oncologia Pediátrica (livre tradução de *Stichting Kinderoncologie Nederland*) (Interfant) e (3) do Grupo Berlim-Frankfurt-Münster (BFM), utilizados no tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda em pacientes pediátricos.

De modo a explorar o tema, o TCC está dividido nas seguintes seções:

- Introdução;
- Justificativa;
- Objetivos (geral e específicos);
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão e;
- Conclusão.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER: ASPECTOS GERAIS

O câncer é a designação utilizada para tumores malignos. Por sua vez, refere-se a um conjunto de doenças com características neoplásicas de alta taxa de ocorrência na atualidade que se desenvolve a partir do acúmulo de mutações e alterações genéticas e epigenéticas nas células envolvidas no processo patológico (STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009). O termo "câncer" é derivado do latim *karkinos* (caranguejo) e representa a capacidade dos tumores de aderir às regiões atingidas por meio de variadas interações possíveis (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018).

As células cancerígenas acarretam um processo maligno disseminado e consolidado, por não responderem aos mecanismos de controle normal de proliferação e homeostase, incluindo fenômenos de apoptose e senescência celular, e metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2000). A partir destas alterações, há a transformação progressiva de células normais em variantes que favorecem o crescimento e a disseminação do tumor de forma que, a partir da constituição de interações complexas entre células transformadas e não transformadas, propicia-se o estabelecimento da doença em um organismo (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011).

No que se refere às causas do câncer, diferentes fatores são responsáveis pelo aumento do risco ou pela iniciação do processo maligno. Em adição às anormalidades genéticas disseminadas de forma hereditária, reconhecem-se como cancerígenos a radiação e substâncias químicas, a exemplo de componentes do cigarro, além de aspectos biológicos, como as infecções virais e bacterianas e a obesidade. Esses fatores, em consonância às mutações e alterações a nível do material genético e à epigenética, são capazes de propiciar o desenvolvimento de um tumor (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018; STRATTON; CAMPBELL; FUTREAL, 2009).

1.1.1 Epidemiologia do câncer

De acordo com dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) consolidados pelo *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), o câncer correspondeu à 2ª maior causa de morte em 2018 no mundo, representando um número estimado de 9,6 milhões

de óbitos (BRAY *et al*, 2018). Por sua vez, em 2020, 19.292.789 novos casos de câncer e 9.958.133 óbitos por esta causa foram estimados para a população mundial (SUNG *et al*, 2021). No Brasil, neste mesmo ano, o número estimado de novos casos de câncer foi de 592.212, ou 278,6 casos por 100.000 habitantes (FERLAY *et al*, 2020)

Habitualmente, a incidência de tumores malignos aumenta com a idade, assim como elevados índices de desenvolvimento socioeconômico relacionam-se positivamente com alguns sítios de câncer, como próstata, mama, rins e leucemias (LORTET-TIEULENT, 2020; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; HANAHAN; WEINBERG, 2000). O aumento das taxas de câncer com a idade pode ser explicado pelo acúmulo de mutações que sejam favoráveis ao surgimento de um processo maligno e o enfraquecimento da resposta imunológica que ocorrem com o envelhecimento (STELIAROVA-FOUCHER *et al*, 2017; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018; LORTET-TIEULENT, 2020).

1.2 CÂNCER EM CRIANÇAS

Em relação aos adultos e idosos, a ocorrência de neoplasias malignas em populações mais jovens é rara. Apesar dos cânceres pediátricos apresentarem as características comuns a todos os processos neoplásicos malignos, ou seja, proliferação de células anormais que evadem o controle de crescimento, morte celular e disseminação para outros tecidos, nesta população a doença se origina comumente de células distintas daquelas dos adultos (DAUB *et al*, 2021; OMS, 2021). Considerando o tipo celular prevalente nas neoplasias malignas pediátricas, as características biológicas do tumor, incluindo morfologia, aparência microscópica e manifestações clínicas, podem distinguir-se dos cânceres em adultos e apresentar-se de forma variada. Essas características são capazes de influenciar seu prognóstico e tratamento (OMS, 2021).

Os cânceres pediátricos são conceituados como uma doença do desenvolvimento derivando de tecidos embrionários mutados durante o desenvolvimento fetal, o que demonstra uma relação entre teratogênese e oncogênese (DAUB *et al*, 2021; OMS, 2021; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018; VOGELSTEIN *et al*, 2013). As células se proliferam de forma não controlada e a doença pode se estabelecer após poucas rodadas de expansão clonal. Assim, a disseminação metastática caracteristicamente ocorre em um curto intervalo de tempo com limitadas manifestações clínicas e, muitas vezes, semelhantes a um quadro infeccioso (OMS, 2021). Em pacientes pediátricos estes tumores ocorrem em tecidos não autorrenováveis ou que,

nesta população, renovam-se com baixa frequência, a exemplo do que se verifica nas leucemias (OMS, 2021; VOGELSTEIN *et al*, 2013).

A etiologia dos cânceres pediátricos está relacionada a infecções, como pelo vírus Epstein-Barr e citomegalovírus; à exposição intrauterina à radiação; ao contato com agentes químicos, como tabaco, pesticidas, agentes alquilantes e fármacos (cloranfenicol e fenitoína, por exemplo); ou à presença de anormalidades genéticas ou síndromes familiares, como síndrome de Down, translocação Robertsonian (rob(15;21)(q10;q10)c), r(21)c, mutação de ETV6, retinoblastoma e defeitos no reparo do DNA, por exemplo (OMS, 2021; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018; RIPPERGER *et al*, 2017; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; ZAHM; DEVESA, 1995).

1.2.1 Epidemiologia do câncer em crianças

Apesar do envelhecimento ser um fator de risco para o aumento do número de casos de tumores malignos, alguns tipos de câncer têm maior incidência em populações mais jovens. Conforme o GLOBOCAN 2020, a taxa de incidência estimada para todos os tipos de câncer na faixa etária de zero a 19 anos foi de 10,9 casos por 100.000 habitantes. Os tipos de câncer mais prevalentes na população mundial masculina com 0 a 19 anos de idade entre 2015 e 2020 foram leucemias, tumores do sistema nervoso central, linfoma não-Hodgkin, tumor nos rins e linfoma de Hodgkin (FERLAY *et al*, 2020). Já para a população feminina, todavia, os cinco tipos mais prevalentes de cânceres foram leucemias, tumores do sistema nervoso central, tumores nos rins, linfoma não-Hodgkin e câncer de ovário (FERLAY *et al*, 2020).

A OMS considera para fins epidemiológicos população pediátrica indivíduos de zero a 19 anos (OMS, 2021; STELIAROVA-FOUCHER *et al*, 2017). Entretanto, ressalta-se que a categorização das faixas etárias para designar a população pediátrica e a idade máxima varia a depender da referência utilizada, podendo influenciar nos números identificados. A *Food and Drug Administration* (FDA) considera, para fins de registro em bula, pacientes pediátricos do nascimento até os 16 anos completos (FDA, 2019). A *European Medicines Agency* (EMA), por sua vez, considera a população pediátrica de 0 a 18 anos (EMA, 2013). Já no Brasil, o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) define criança como "pessoa até doze anos de idade incompletos" e adolescente entre 12 e 18 anos de idade (BRASIL, 1990).

Segundo estimativas do GLOBOCAN, em 2020 foram reportados 474.519 novos casos de leucemia para a população mundial, representando o 13º tipo de câncer mais incidente, considerando todos os sexos. No que se refere especificamente aos pacientes pediátricos, as

leucemias representaram cerca de 29% dos novos casos de câncer na população de 0 a 19 anos (80.491 de 279.419 casos estimados). Assim, as leucemias representam os principais tipos de câncer nesta faixa etária, sendo que o número de casos é maior na população masculina (n=46.852) em relação à população feminina (n=33.639). No que se refere ao número de mortes concernentes às leucemias em 2020, foram estimados 311.594 óbitos, para ambos os sexos e todas as idades, ocupando a décima causa de morte por neoplasias malignas. Para a faixa etária de zero a 19 anos, as leucemias representaram a principal causa de morte, com 32.761 óbitos (FERLAY *et al*, 2020).

No que concerne ao Brasil, 2.056 novos casos foram estimados para todos os tipos de leucemias na população pediátrica entre zero e 19 anos de ambos os sexos em 2020, segundo a IARC. Em relação aos óbitos, a estimativa brasileira mostrou uma taxa de 1,5 morte a cada 100.000 habitantes do país (FERLAY *et al*, 2020).

1.2.2 Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças

As leucemias são a principal malignidade neoplásica diagnosticada em crianças e a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constitui o tipo de leucemia mais comum nesta população (STELIAROVA-FOUCHER *et al*, 2017; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; SMITH *et al*, 1999). A LLA é um câncer do sistema hematopoiético, que compreende a transformação maligna de progenitores celulares linfoides, que passam a apresentar vantagem proliferativa (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; SMITH *et al*, 1999).

Alterações em âmbito genético na LLA estão relacionadas com a fisiopatologia da doença e envolvem alterações citogenéticas, como numéricas (trissomias e aneuploidias) e estruturais (deleções, translocações, duplicações e inversões) cromossômicas e rearranjos intracromossômicos, além de mutações no DNA. Por conseguinte, o controle e o curso de processos normais envolvidos na transcrição do material genético se alteram, o que influencia, entre outros aspectos, na codificação de proteínas responsáveis pela sinalização celular, pela supressão de tumor e pelo desenvolvimento, além da diferenciação linfoides (HUNGER; MULLIGHAN, 2015).

Dentre as alterações, destacam-se as translocações que realocam oncogenes para regiões com transcrição ativa, o que provoca uma expressão exacerbada destas proteínas, e translocações que resultam em proteínas quiméricas com funções distintas das proteínas originais, como a proteína com atividade intrínseca tirosina-cinase BCR-ABL1 resultante da codificação do cromossomo *Philadelphia* formado a partir da translocação t(9;22)(q34;q11.2)

(HUNGER; MULLIGHAN, 2015). Em subtipos da LLA, os mecanismos patológicos envolvem alterações genéticas, a ativação de vias de sinalização e regulação epigenética (HUNGER; MULLIGHAN, 2015).

A OMS atualizou a classificação de tumores do tecido hematopoiético e linfoide em 2008 e estratificou a LLA de acordo com a morfologia, imunofenótipo, aspectos genético-moleculares e síndromes clínicas dividindo-a em dois grandes grupos: LLA de linhagem B ou T, com subdivisões, incluindo LLA com anormalidades citogenéticas, como a LLA B com a t(9;22)(q34;q11.2). Além disso, a OMS considera para o diagnóstico o envolvimento de uma quantidade de blastos maior ou igual a 20% no sangue periférico ou na medula óssea (SWERDLOW, 2008).

Em adição, a classificação desenvolvida pelo *European Group for Immunophenotyping Leukemias* (EGIL) diferencia as linhagens celulares de LLA B e T baseando-se na expressão de marcadores imunofenotípicos de membrana e é também utilizada na prática clínica (LUDWIG *et al*, 1995). Dessa maneira, o diagnóstico da LLA envolve a avaliação morfológica e contagem de células sanguíneas pelo hemograma, exame da medula óssea em busca de hipercelularidade, imunofenotipagem por citometria de fluxo, análise citogenética e aplicação de outras tecnologias (como reação em cadeia de polimerase, PCR; hibridização *in situ* por fluorescência, FISH; amplificação multiplex de sondas dependente de ligação) para identificação de anormalidades cromossômicas ou análise do DNA de forma que o perfil identificado pode influenciar o prognóstico da doença (INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; RIBEIRO, 2013; SWERDLOW, 2008).

As principais manifestações clínicas da LLA em crianças e adolescentes são resultantes do grau de infiltração medular pelos blastos e incluem sinais de sangramentos por trombocitopenia, como petéquias e equimoses, palidez e fadiga em decorrência da anemia e infecções, com manifestação de febre, resultantes da neutropenia. Além disso, incluem-se perda de peso, dores ósseas, artralgia e organomegalias (linfonodomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia) (STEPHANOS; DUBBS, 2021; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; RIBEIRO, 2013).

1.3 TERAPIA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS

Além de instrumentos de diagnóstico, o desenvolvimento tecnológico crescente favoreceu o aprimoramento do tratamento da LLA. Os progressos nas estratégias terapêuticas

desta malignidade são responsáveis por aumento da taxa de sobrevivência de pacientes diagnosticados com LLA (HUNGER; MULLIGHAN, 2015).

Em se tratando da quimioterapia, o manejo da LLA utiliza-se de estratégias terapêuticas que são conduzidas baseando-se em estratificações de risco determinadas por diferentes aspectos. Dentre esses aspectos incluem-se fatores clínicos, características genéticas das variantes malignas e presença de doença residual mínima (DRM) (INABA; MULLIGHAN, 2020). A terapêutica desta neoplasia compreende essencialmente fases subsequentes e adicionais para controlar e alcançar a cura da doença, a saber: indução da remissão da doença, consolidação e manutenção (INABA; MULLIGHAN, 2020; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

De forma geral, a fase de indução dura de quatro a seis semanas e emprega vincristina (VCR), um agente danoso aos microtúbulos e derivado da pervinca; asparaginase (ASP); os anti-inflamatórios esteroidais (AIE) prednisona ou dexametasona; e uma antraciclina, por exemplo, daunorrubicina (DNR) (HUNGER; MULLIGHAN, 2015; PUI; ROBISON; LOOK, 2008). O objetivo é restaurar a hematopoese e o funcionamento dos processos fisiológicos normais (PUI; ROBISON; LOOK, 2008). Nesta fase, aplica-se terapia por via intratecal que auxilia na prevenção da recaída por acessar células leucêmicas abrigadas no sistema nervoso central (SNC) (INABA; MULLIGHAN, 2020; INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2013; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

Nesta fase, estratégias podem ser utilizadas para melhorar os resultados alcançados com a terapia, como inclusão de esquema profilático com antibióticos, por exemplo, levofloxacino, para prevenir infecções bacterianas e piora do quadro clínico do paciente, ou inclusão de ciclofosfamida (CPM) e mesilato de imatinibe, fármacos que podem ser considerados em tipos específicos de leucemias (INABA; MULLIGHAN, 2020; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

A fase de consolidação ou intensificação da terapia transcorre por seis a oito meses para manter o status de remissão e prevenir leucemia no SNC. Os fármacos que continuem esta etapa são CPM, citarabina (ARA-C) e mercaptopurina (6-MP), representantes das classes das mostardas nitrogenadas, dos análogos da citidina e da 6-tiopurina, respectivamente. Além disso, cursos repetidos de metotrexato (MTX) controlam a proliferação da doença e o acometimento de muitos órgãos (INABA; MULLIGHAN, 2020; HUNGER; MULLIGHAN, 2015). Associado a esta estratégia clínica, associa-se 6-MP, com MTX em dose alta (2-5 g/m²), seguido de resgate com ácido folínico para amenizar efeitos tóxicos, ou o esquema Capizzi, que aplica doses crescentes de MTX (100-300 mg/m²) seguidas de ASP (INABA; MULLIGHAN, 2020;

HUNGER; MULLIGHAN, 2015). O objetivo é destruir células leucêmicas resistentes aos medicamentos previamente administrados (PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

A terapia de consolidação pode ser seguida por uma reindução ou intensificação tardia com medicamentos similares aos utilizados nas duas primeiras fases, estratégia crítica para alguns pacientes (INABA; MULLIGHAN, 2020; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

A fase de manutenção ou continuação tipicamente tem uma duração maior, que pode chegar a quase três anos, e engloba medicamentos administrados por via oral, o que apresenta problemas relacionados à adesão dos pacientes. Os fármacos envolvidos são MTX semanal e 6-MP, ou tioguanina (6-TG), diários com ou sem pulsos de VCR associada a AIE em doses de 1,5-2,0 mg/m² (INABA; MULLIGHAN, 2020; HUNGER; MULLIGHAN, 2015; PUI; ROBISON; LOOK, 2008).

1.4 ESPECIFICIDADES FISIOLÓGICAS E FARMACOCINÉTICAS EM CRIANÇAS

A fim de prover um tratamento farmacológico seguro e eficaz para pacientes pediátricos, incluindo para doenças onco-hematológicas, deve-se considerar as diferenças fisiológicas existentes entre esta população e os adultos, e, portanto, a disposição do fármaco a depender da farmacocinética e farmacodinâmica individuais (BARTELINK *et al*, 2006; KEARNS *et al*, 2003). Crianças maiores de oito anos de idade e adolescentes apresentam composição e funcionamento dos órgãos semelhantes aos adultos jovens, mas também devem ser avaliadas para possíveis variações nos processos relacionamos à disposição dos fármacos (KEARNS *et al*, 2003).

No que se refere à absorção de fármacos administrados pela via oral, de forma geral, a taxa de absorção é menor em neonatos e lactentes, de maneira que o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima é maior quando comparado às crianças mais velhas. Mudanças no pH do lúmen do trato gastrintestinal (TGI), a depender da idade, alteram o percentual de absorção. Fisiologicamente, neonatos apresentam um volume reduzido de secreções ácidas gástricas com pouco ou nenhum ácido livre durante os 14 primeiros dias de vida, o que resulta em um pH estomacal próximo da neutralidade (RUGGIERO *et* al, 2019; BARTELINK *et al*, 2006; KEARNS *et al*, 2003). O pH gástrico atinge os valores adultos apenas aos dois a três anos de idade (RUGGIERO *et* al, 2019; BARTELINK *et al*, 2006).

Ainda, a taxa de esvaziamento gástrico é retardada em cerca de seis a oito horas nos lactentes, resultando em um atraso na absorção de fármacos (RUGGIERO *et* al, 2019). O tempo de permanência intestinal dos medicamentos administrados é alterado a depender da idade, uma vez que em neonatos a peristalse e a motilidade estão reduzidas, mas em crianças estes mecanismos estão mais acelerados. A atividade de enzimas e transportadores de efluxo de drogas no intestino também se alteram com a idade: a atividade intestinal de enzimas do citocromo P450 (CYP), especificamente de sua isoforma CYP1A1, aumenta com o avançar dos anos, mas glutationa-S-transferase reduz sua atividade entre a infância e a adolescência (KEARNS *et al*, 2003).

A absorção de fármacos administrados pela via intramuscular (IM) em pacientes pediátricos é influenciada pela variabilidade na circulação sanguínea durante as primeiras duas a três semanas de vida e a baixa contratilidade muscular (BARTELINK *et al*, 2006; KEARNS *et al*, 2003). Entretanto, considera-se que a absorção de fármacos hidrofílicos é mais eficiente em neonatos e lactentes pela alta densidade capilar, quando comparada a crianças mais velhas, e pelo alto teor hídrico musculares (RUGGIERO *et* al, 2019; KEARNS *et al*, 2003).

Mudanças fisiológicas dependentes da idade alteram o perfil de distribuição dos fármacos. Crianças nos primeiros seis meses de vida apresentam volume hídrico corporal total e extracelular elevados, enquanto o conteúdo gorduroso e muscular é baixo, o que aumenta o volume de distribuição de fármacos hidrofílicos. Além disso, nos neonatos e lactentes, a concentração de albumina e outras proteínas é reduzida e há aumento de substâncias endógenas – como bilirrubina e ácidos graxos livres – que deslocam drogas ligadas às proteínas plasmáticas que, nesta fase, apresentam baixa capacidade de associação, como a albumina fetal. Estes fatores associados ao baixo pH sanguíneo resultam uma menor taxa de ligação proteica a fármacos aumentando sua fração livre. Além disso, alterações na densidade dos poros modifica a permeabilidade da barreira hematoencefálica de forma que, em neonatos, torna-se mais transponível (RUGGIERO *et* al, 2019; BARTELINK *et al*, 2006; KEARNS *et al*, 2003).

A taxa de metabolismo de fármacos pode ser influenciada pelo atraso no desenvolvimento da atividade de algumas enzimas nas crianças. As enzimas do citocromo P-450 apresentam tempos distintos de maturação, o que influencia as doses terapêuticas a serem administradas aos pacientes mais novos, uma vez que ocorre acúmulo de doses (JOHNSON, 2003; KEARNS *et al*, 2003). A atividade de CYP2E1 e CYP2D6 surgem algumas horas após o nascimento, CYP3A4 e CYP2C (CYP2C9 e CYP2C19) durante a primeira semana, enquanto a CYP1A2 aparece após um a três meses de vida (KEARNS *et al*, 2003). Além disso, há um clearance hepático máximo entre os dois e dez anos pelo aumentado volume do fígado,

normalizado pelo peso corporal, ou uma concentração elevada de CYPs, o que influencia a depuração de algumas drogas (JOHNSON, 2003).

A função renal modifica-se após o nascimento, incluindo alterações no fluxo sanguíneo renal e intrarrenal, de forma que sua maturação se completa ao final da infância (RUGGIERO *et* al, 2019; KEARNS *et al*, 2003). A taxa de filtração glomerular aumenta nas primeiras semanas de vida devido ao crescente aporte sanguíneo renal e presença de agentes vasoativos e atinge os valores adultos aos oito a doze meses de idade, da mesma forma que a secreção tubular, reduzida no nascer, alcança a capacidade adulta durante o primeiro ano de vida (BARTELINK *et al*, 2006; KEARNS *et al*, 2003). Já em prematuros, a eliminação de drogas é reduzida pela imaturidade na filtração glomerular e na secreção tubular (KEARNS *et al*, 2003). Considerando as especificidades fisiológicas das populações mais jovens, o perfil de eliminação e, consequentemente, o tempo de exposição a fármacos é variado (JOHNSON, 2003; KEARNS *et al*, 2003).

1.5 PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA TERAPIA DO CÂNCER EM CRIANÇAS: UMA PROBLEMÁTICA

Considerando a alta incidência e mortalidade por câncer, opções terapêuticas estão disponíveis para o manejo destas malignidades neoplásicas, mas os mecanismos de ação dos fármacos e as formulações desenvolvidas não são inteiramente apropriados para as diferentes populações alvo (KAPLAN *et al*, 2013a; KAPLAN et al, 2013b). Poucos medicamentos com indicação para uso em tratamento de cânceres em pacientes pediátricos foram registrados nas agências reguladoras. Entre 1997 e 2007, a FDA concedeu aprovação inicial para 126 medicamentos destinados a determinado tratamento oncológico, mas apenas seis incluíram indicação pediátrica (LAETSCH *et al*, 2021). Além disso, a simples extrapolação de doses usualmente prescritas pode resultar em problemas de segurança e ineficácia terapêutica, levando em consideração as diferenças na fisiologia e na farmacocinética dos fármacos em crianças e adolescentes em relação aos adultos (KAPLAN *et al*, 2013b; KEARNS *et al*, 2003).

Os cânceres pediátricos são considerados raros e os altos custos associados ao processo de desenvolvimento de fármacos são fatores que corroboram para os escassos investimentos nesta área (BARRY *et al*, 2021; LAETSCH *et al*, 2021). Medicamentos que apresentem resposta em estudos clínicos permanecem como uso *off-label* para crianças, ou seja, são utilizados de maneira distinta daquela determinada no processo de autorização. Considerando o limitado número de casos em comparação aos tumores malignos adultos, torna-se prerrogativa

aos desenvolvedores de medicamentos pediátricos a busca por dados complementares e a realização de um controle de qualidade cauteloso para a constituição de uma opção terapêutica segura e eficaz (LAETSCH *et al*, 2021).

Alguns estudos sobre agentes terapêuticos pediátricos utilizam-se do reposicionamento de fármacos com indicação para adultos. Ensaios demonstraram eficácia positiva em tratamento de leucemia aplicando-se esta metodologia, o que evidencia a importância dessa abordagem. Entretanto, caracteriza-se por um longo tempo existente entre os primeiros estudos em adultos e aqueles em crianças (LAETSCH et al, 2021). Somado a este aspecto, estão as diferenças nos tipos celulares e alterações genéticas que podem ser encontradas em tumores pediátricos quando comparados aos cânceres em adultos, o que influencia na aplicação efetiva de medicamentos originalmente estudados e autorizados para uso em adultos no tratamento de crianças (DAUB *et al*, 2021; OMS, 2021; LAETSCH *et al*, 2021).

Parte desta problemática está relacionada com a participação de pacientes pediátricos em ensaios clínicos (BARRY *et al*, 2021; KAPLAN *et al*, 2013b). Modificações na estratégia dos estudos tradicionalmente desenvolvidos para adultos podem encurtar o tempo demandado para o desenvolvimento de medicamentos destinados às crianças e adolescentes. Com dados consolidados de dose e toxicidade em adultos, crianças podem ser registradas na fase 1 dos ensaios clínicos. Em ensaios com eventos adversos não relatados, as crianças maiores de doze anos, dado a semelhança fisiológica entre elas e adultos, podem ser inseridas em fases tardias. Além disso, para cânceres comuns entre crianças e adultos, é possível a inclusão de pacientes pediátricos mais velhos em estudos com adultos jovens, uma vez que os mecanismos de metabolismo e exposição aos fármacos assemelham-se nestas populações (BARRY *et al*, 2021).

Apesar dos programas de incentivo lançados para expandir as opções terapêuticas para tratamento de cânceres pediátricos, ainda hoje existe uma carência na harmonização de critérios aceitos entre as agências reguladoras internacionais, o que dificulta o processo de desenvolvimento e estudo sobre medicamentos para a pediatria (BARRY *et al*, 2021; LAETSCH *et al*, 2021).

O desenvolvimento de medicamentos pediátricos deve considerar as necessidades terapêuticas apropriadas para as características da idade, garantindo acesso de qualidade baseado em uma avaliação benefício-risco positiva, com segurança e eficácia garantidas, promovendo a adesão por parte do paciente e dos cuidadores (TAN *et al*, 2021; EMA, 2013). Dessa forma, o tratamento pediátrico deve considerar, entre outros fatores, a escolha do medicamento com via de administração e forma farmacêutica adequadas na dose apropriada, a constituição do produto farmacêutico final (incluindo os excipientes), as características

fisiológicas, as características relacionadas à condição da criança - como idade, utilização de sondas, restrição hídrica, dificuldade de deglutição -, o regime de tratamento, as características dos cuidadores ou responsáveis pela administração dos medicamentos (BARRY *et al*, 2021; TAN *et al*, 2021; VALLET *et al*, 2020; EMA, 2013).

1.6 O PAPEL DOS EXCIPIENTES NAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

Os produtos farmacêuticos, sejam eles pediátricos ou adultos, são constituídos dos ingredientes farmacêuticos ativos, ou princípios ativos (PA), essencialmente responsáveis pelo efeito do medicamento, e por um conjunto de substâncias denominadas excipientes. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) define excipiente farmacêutico como "qualquer componente, que não seja substância ativa, adicionado intencionalmente à formulação de uma forma farmacêutica" (BRASIL, 2015). Os excipientes conferem, entre outros aspectos, volume, palatabilidade, entrega da forma farmacêutica ao sítio de ação de forma e em tempo adequados, melhora da biodisponibilidade e administração facilitada. Aliado a isto, estas substâncias relacionam-se à qualidade, segurança e eficácia de um medicamento, como também à manutenção da estabilidade da formulação da fabricação até o seu uso (ABRANTES; DUARTE; REIS, 2016).

Excipientes podem originar-se de diferentes fontes, desempenhando variadas funções nas preparações farmacêuticas. Dentre essas fontes estão: as fontes animais - lactose, gelatina e ácido esteárico, as fontes vegetais - amidos, alguns açúcares e celulose, as fontes minerais - fosfato de cálcio e sílica, e fontes as sintéticas - polietilenoglicois, polissorbatos e povidona. (PIFFERI; RESTANI, 2003).

Os excipientes são categorizados em diferentes classes e, muitas vezes, um mesmo excipiente pode desempenhar diferentes funções em distintas formulações e, além disso, são utilizados conforme a via de administração. Originalmente, os excipientes foram considerados como substâncias inertes. Entretanto, evidencia-se que os excipientes são constituintes funcionais importantes capazes de definir o sucesso terapêutico de uma formulação farmacêutica (ABRANTES; DUARTE; REIS, 2016; PIFFERI; RESTANI, 2003). No Quadro 1 são apresentados exemplos de excipientes destinados ao uso farmacêutico e suas funções.

Quadro 1. Classificação de excipientes farmacêuticos.

Classificação	**Função**	**Exemplos**

Agentes suspensores	Assegurar que o fármaco seja ressuspenso antes da utilização.	Polietilenoglicol.
Antioxidantes	Prevenir processos oxidativos.	Propilgalato, sulfitos.
Conservantes	Prevenir o crescimento microbiano, a degradação do princípio ativo e alterações organolépticas.	Álcool benzílico, benzoato de sódio, cloreto de benzalcônio, etanol, glicerina, parabenos, tiomersal.
Corantes	Facilitar a identificação e melhorar a aparência dos medicamentos.	Amarelo de tartrazina (FD&C Yellow nº 5).
Diluentes	Preencher o conteúdo da formulação.	Amido, celulose microcristalina, lactose.
Edulcorantes	Modificar características organolépticas conferindo sabor doce à formulação.	Aspartame, ciclamato de sódio, glicerina, lactose, manitol, sacarina, sacarose, sorbitol, sucralose.
Espessantes	Alterar a viscosidade da formulação.	Glicerina; polietilenoglicol.
Solventes	Constituir formulações líquidas.	Água; etanol; glicerina; polietilenoglicol; propilenoglicol.
Surfactantes	Aumentar a solubilidade diminuir a tensão interfacial entre o medicamento e o meio.	Polissorbatos; triton X-100.

Fonte: ROUAZ *et al*, 2021; PATEL; BARKER; ELSHAER, 2020; ARAUJO; BORIN, 2012.

1.6.1 Ocorrência de efeitos indesejáveis em crianças devido aos excipientes

No que se refere ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos, a escolha de excipientes adequados é etapa ímpar. Segundo a EMA (2013), a seleção de excipientes para formulações farmacêuticas para crianças deve levar em consideração a função do excipiente, o seu perfil de segurança, o tempo de tratamento para avaliar o grau de exposição, a gravidade da condição clínica para a qual a formulação é indicada e as alternativas terapêuticas disponíveis, a aceitabilidade do paciente e as alergias conhecidas.

Os excipientes selecionados para compor produtos farmacêuticos são cada vez mais fármacotoxicologicamente inertes, mas, em geral, há pouca informação a respeito da segurança no uso de excipientes no público pediátrico (ROUAZ *et al*, 2021; ABRANTES; DUARTE; REIS, 2016). Entretanto, as diferenças entre os níveis de exposição e os aspectos relacionados ao grau de desenvolvimento de órgãos e vias metabólicas em adultos e crianças correlacionam-se com as reações adversas relatadas na população pediátrica (ROUAZ *et al*, 2021; EMA, 2013). Em neonatos e crianças, excipientes tendem a causar maior toxicidade pelos processos

alterados de eliminação de xenobióticos quando comparados a adultos (ABRANTES; DUARTE; REIS, 2016).

Excipientes podem alterar a taxa de depuração de fármacos por meio da ação agonista ou antagonista sobre as CYPs, resultando em diminuição ou aumento da biodisponibilidade dos princípios ativos, respectivamente (PATEL; BARKER; ELSHAER, 2020). A sucralose pode aumentar a expressão de isoformas do citocromo P450 e o polissorbato 80 inibe CYP3A4 e CYP2C9 de maneira concentração-dependente (ROUAZ *et al*, 2021; PATEL; BARKER; ELSHAER, 2020). Já o álcool benzílico possui contraindicação de uso em crianças menores de três anos. O metabolismo hepático desta substância é baixo em neonatos como consequência da imaturidade do fígado. Assim, casos de intoxicação fatal, acidose metabólica e depressão respiratória foram registrados nesta população (ROUAZ *et al*, 2021).

Neonatos e crianças apresentam barreiras epiteliais em desenvolvimento e prematura metabolização enzimática resultando em uma baixa absorção de polietilenoglicol, sorbitol e propilenoglicol. Como consequência, ocorrem desordens gastrintestinais e efeitos laxativos (YOCHANA et al, 2012). O acúmulo de propilenoglicol pode ocasionar síndromes hiperosmolares e dermatite de contato quando medicamentos contendo esta substância são administrados topicamente, ototoxicidade com administração oral e hemólise, convulsões, depressão respiratória e hipertensão com uso parenteral (ROUAZ *et al*, 2021). Além disso, nefrotoxicidade causada por polietilenoglicol foi relatada e o acúmulo de sorbitol em neonatos e em lactentes ocasionou retinopatia e dano hepático (ROUAZ *et al*, 2021). Os poliois, como manitol e sorbitol, apresentam propriedades osmóticas e influenciam a biodisponibilidade do PA (EMA, 2013).

A Anvisa publicou, em 2002, a Resolução nº 572 determinando a indicação da presença do corante amarelo de tartrazina (amarelo FD&C nº 5) nas bulas e embalagens externas, de forma visível e destacada (BRASIL, 2002). Este excipiente tem sido relacionado com reações alérgicas, urticária, asma, broncoespasmo e edema, associados à degranulação de mastócitos. Nesse aspecto, ressalta-se que pacientes pediátricos apresentam sensibilidade maior ao desenvolvimento de alergias (ROUAZ *et al*, 2021).

Além disso, excipientes podem interagir com os PA degradando-os, formando produtos secundários, alterando o perfil farmacocinético e modificando a biodisponibilidade. Por este motivo, a toxicidade destas substâncias é complexa, envolvendo variados perfis químicos e tecnológicos com resultados sobre esquemas terapêuticos (ABRANTES; DUARTE; REIS, 2016; PIFFERI; RESTANI, 2003).

Dada a escassez dos estudos clínicos realizados em crianças, considerando que a população pediátrica se associa com reações sérias relacionadas aos excipientes farmacêuticos, faz-se necessária uma avaliação das formulações disponíveis para o tratamento de crianças. De tal maneira, os tratamentos propostos e executados na rotina da prática clínica podem ser alcançadas de forma mais exitosa em termos de segurança e efetividade (LAETSCH et al, 2021; ROUAZ *et al*, 2021)

2 JUSTIFICATIVA

As leucemias são o principal tipo de câncer diagnosticado em crianças e adolescentes no mundo, sendo a LLA o tipo mais comum. Muitos medicamentos empregados no tratamento da LLA em crianças são utilizados de forma *off-label* a partir do reposicionamento de fármacos com indicação para adultos. Comumente, ainda há interesse limitado por parte da indústria farmacêutica em subsidiar estudos destinados ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos específicos, o que pode ser explicado pelo número pequeno de casos, a complexidade e os altos custos envolvidos na tecnologia de desenvolvimento de fármacos. Aliado a isto, há problemática em relação aos ensaios clínicos com limitada participação de pacientes pediátricos. Por isso, poucas formulações verdadeiramente pediátricas estão disponíveis no mercado.

A propriedade dos cânceres pediátricos de evadir do controle de proliferação, apoptose e senescência celulares resulta em uma capacidade metastática exacerbada, o que aumenta a letalidade. Assim, a investigação diagnóstica precoce e o rastreamento, a partir da estratificação de risco, além do estabelecimento de um esquema terapêutico seguro e eficaz para a condição clínica do paciente são notadamente importantes. Deste modo, a escassez de opções terapêuticas específicas e de estudos de toxicidade influenciam no tratamento das leucemias em pacientes pediátricos.

No campo do tratamento medicamentoso em crianças destaca-se, ainda, o desenvolvimento fisiológico particular dos primeiros anos de vida, de modo que a população pediátrica apresenta processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos distintos dos adultos. Por isso, o comportamento das formulações administradas deve ser visto como um todo. Somam-se também a necessidade de medicamentos com via de administração e forma farmacêutica adequadas nas doses apropriadas, o regime de tratamento e as características relacionadas à condição da criança. Da mesma maneira, a terapia de crianças e adolescentes com câncer pode ser influenciada pelas vulnerabilidades associadas à doença, como alterações genéticas específicas que predizem o prognóstico e o tipo de conduta terapêutica. A simples extrapolação de doses de medicamentos para adultos pode resultar em insegurança e ineficácia terapêutica.

Os produtos farmacêuticos, constituídos de PA e excipientes, são tecnologias funcionais importantes para garantir o sucesso terapêutico no tratamento da LLA. Todavia, existem reações adversas documentadas para excipientes farmacêuticos que, por sua vez, constituem parte das formulações farmacêuticas em geral. Por isso, é relevante considerar a constituição

total dos medicamentos. A seleção dos excipientes é uma etapa que deve ser conduzida cuidadosamente, considerando que alguns desses produtos mostram-se como não seguros para pacientes pediátricos. Mesmo com toxicidade evidenciada para neonatos, crianças e adolescentes, alguns excipientes fazem parte de formulações utilizadas na prática clínica.

Assim, as análises sobre as formulações utilizadas no tratamento de LLA podem contribuir para aprimoramento de dados de toxicidade de excipientes em crianças, necessários para medidas de segurança no uso de medicamentos em pacientes pediátricos com esta patologia onco-hematológica. Nesse sentido, a identificação dos excipientes que fazem parte da composição das formulações farmacêuticas disponíveis para tratamento de LLA em diferentes locais do mundo pode possibilitar a geração de informações para serem aplicadas na prática clínica, bem como subsidiar maiores debates por especialistas da área.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar os excipientes presentes na formulação de medicamentos antineoplásicos, registrados no Brasil, nos Estados Unidos e no Reino Unido, utilizados no tratamento de LLA em pacientes pediátricos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Listar os fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA em pacientes pediátricos descritos em protocolos clínicos.
- Descrever as características das bulas dos fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA em pacientes pediátricos disponíveis em repositórios institucionais: bulário da Anvisa (Brasil), *DailyMed* (Estados Unidos) e *Electronic Medicines Compendium* (Reino Unido).
- Descrever os excipientes presentes nas formulações dos fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA em pacientes pediátricos.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo consiste na análise documental dos documentos legais sanitários que acompanham os medicamentos (bula, em português; *medicine package inserts*, em inglês) para identificação e categorização dos excipientes presentes na formulação de fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA em crianças e adolescentes. O estudo foi realizado em duas etapas: (1) levantamento dos fármacos antineoplásicos presentes nos protocolos clínicos de tratamento e (2) busca em repositórios de bulas - nacional e internacionais.

4.2 PROTOCOLOS CLÍNICOS DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM CRIANÇAS

Os protocolos de tratamento de LLA em pacientes pediátricos considerados no presente estudo foram (1) do Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da LLA na Infância (GBTLI), (2) do Grupo Holandês para Oncologia Pediátrica (livre tradução de *Stichting Kinderoncologie Nederland*) (Interfant) e (3) do Grupo Berlim-Frankfurt-Münster (BFM). Os protocolos de tratamento de LLA utilizados foram as versões GBTLI LLA-99, Interfant-06 e LLA-Intercontinental (IC) BFM 2009 (PIETERS *et al*, 2016; CAMPBELL *et al*, 2009; GBTLI, 1999).

O GBTLI (Quadro 2) iniciou ensaios clínicos em 1980 e publicou diferentes versões do protocolo para tratamento de LLA (80, 82, 85 e 93), anteriores àquela considerada no presente trabalho. O protocolo GBTLI LLA-99 aloca os pacientes de acordo com baixo ou alto risco de recaída e é um protocolo consistido por fase de indução, intensificação, consolidação, consolidação tardia e manutenção (GBTLI, 1999).

Quadro 2. Lista de medicamentos preconizados no protocolo GBTLI LLA-99.

Indução	**Baixo risco** Dexametasona VCR DNR L-ASP MADIT	**Alto risco - Grupo A** Dexametasona VCR DNR L-ASP MADIT	**Alto risco - Grupo B** DNR MTX (+ ácido folínico) L-ASP MADIT
Consolidação	**Baixo risco** CPM ARA-C 6-MP MADIT	**Alto risco - Grupo A** MTX (+ ácido folínico) 6-TG ARA-C CPM MADIT	**Alto risco - Grupo B** MTX (+ ácido folínico) 6-MP ARA-C MTX MADIT
Intensificação	**Baixo risco** MTX (+ ácido folínico) 6-MP MTX/ARA-C/Dexametasona	**Alto risco** Dexametasona VCR DOX L-ASP CPM (+ Mesna) ARA-C 6-TG MADIT	
Consolidação	**Alto risco - Bloco C** MTX 6-MP VP-16 ARA-C	**Alto risco - Bloco D** IFO VP-16 MADIT	
Consolidação tardia	**Baixo risco** Dexametasona VCR DOX L-ASP CPM ARA-C 6-TG MADIT	**Alto risco** Dexametasona VCR DOX L-ASP CPM (+ Mesna) ARA-C 6-TG MADIT	
Manutenção	**Baixo Risco - Grupo 1** Dexametasona VCR 6-MP MTX MADIT	**Baixo Risco - Grupo 2** Dexametasona VCR 6-MP MTX (+ ácido folínico) MADIT	**Alto risco** Dexametasona VCR 6-MP MTX MADIT

Fonte: Adaptado de CAZÉ; BUENO; SANTOS, 2010; GBTLI, 1999. Notas: MADIT = MTX/ARA-C/Dexametasona; VCR = Vincristina; DNR = Daunorrubicina; L-ASP = L-asparaginase; MTX = Metotrexato; ARA-C = Citarabina; CPM = Ciclofosfamida; 6-MP = Mercaptopurina; 6-TG = Tioguanina; DOX = Doxorrubicina; VP-16 = Etoposídeo; IFO = Ifosfamida.

O protocolo Interfant (Quadro 3), em sua versão 06, publicada em 2016, refere-se ao protocolo internacional de tratamento colaborativo para lactentes menores de um ano com LLA

ou leucemia bifenotípica (PIETERS *et al*, 2016). A versão anterior era a Interfant-99, o primeiro protocolo de tratamento deste grupo colaborativo composto por grupos de estudos e centros de oncologia pediátrica (PIETERS *et al*, 2016). Este esquema terapêutico é constituído de fase de indução, consolidação (protocolo IB, se linfoide, ADE/MAE, se mieloide), MARMA, OCTADAD e manutenção, pelo menos 14 dias depois da última fase (STUTTERHEIM *et* al, 2021; PIETERS *et al*, 2019; PIETERS *et al*, 2016).

Quadro 3. Lista de medicamentos preconizados no protocolo Interfant-06.

Indução	Prednisona Dexametasona VCR ARA-C	DNR Peg-ASP MTX + Prednisona ARA-C + Prednisona
IB	CPM 6-MP ARA-C	MTX + Prednisona ARA-C + Prednisona
ADE	ARA-C DNR	VP-16
MAE	MIT ARA-C	VP-16
MARMA	6-MP MTX (+ ácido folínico) MTX + Prednisona	ARA-C Peg-ASP
OCTADAD	Dexametasona 6-TG VCR DNR	Peg-ASP ARA-C ARA-C + Prednisona CPM
Manutenção	MTX + Prednisona ARA-C + Prednisona	6-MP MTX

Fonte: Adaptado de STUTTERHEIM *et* al, 2021; PIETERS *et al*, 2019; PIETERS *et al*, 2016. Nota: VCR = Vincristina; ARA-C = Citarabina; DNR = Daunorrubicina; Peg-ASP = Pegasparaginase; MTX = Metotrexato; CPM = Ciclofosfamida; 6-MP = Mercaptopurina; VP-16 = Etoposídeo; MIT = Mitoxantrona; 6-TG = Tioguanina.

O protocolo LLA-IC BFM (Quadro 4) é elaborado pelo grupo de estudo internacional Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) (ZAWITKOWSKA *et al*, 2020; CAMPBELL *et al*, 2009). O BFM compreende grupos de estudo nacionais de mais de 30 países que discutem em comissões de trabalho aspectos relacionados a leucemias e linfomas infantis englobando avaliações acerca da terapia destas patologias em ensaios randomizados (ZAWITKOWSKA *et al*, 2020). Em 2002, a primeira versão do protocolo foi lançada (CAMPBELL *et al*, 2009). A versão utilizada atualmente é a 09, de 2009, que aplica uma estratificação de risco baseada na avaliação da DRM que auxilia na predição acerca do prognóstico dos pacientes (ZAWITKOWSKA *et al*, 2020; CAMPBELL *et al*, 2009). O protocolo LLA-IC BFM-09 foi resultado de um estudo prospectivo randomizado do BFM para terapia de LLA não-B *de novo*

em crianças e adolescentes até 18 anos de idade (CAMPBELL *et al*, 2009). O esquema terapêutico consiste em fases subsequentes de indução (protocolo I fase A e fase B), consolidação após 14 dias do término da indução da remissão da doença (protocolo M), reindução 14 dias depois da consolidação (protocolo II fase 1 e fase 2), e manutenção, 14 dias após o fim da reindução (ÖZDEMIR *et al*, 2017; CAMPBELL *et al*, 2009).

Quadro 4. Lista de medicamentos preconizados no protocolo LLA-IC BFM 2009.

Indução (Protocolo I)	**Fase A** Prednisona VCR DNR L-ASP MTX	**Fase B** CPM ARA-C 6-MP MTX
Consolidação (Protocolo M)	6-MP MTX	
Reindução (Protocolo II)	**Fase I** Dexametasona VCR DOX L-ASP	**Fase II** CPM ARA-C 6-TG MTX
Manutenção	6-MP MTX	

Fonte: Adaptado de ÖZDEMIR *et al*, 2017; CAMPBELL *et al*, 2009. Nota: VCR = Vincristina; DNR = Daunorrubicina; L-ASP = L-asparaginase; MTX = Metotrexato; CPM = Ciclofosfamida; ARA-C = Citarabina; 6-MP = Mercaptopurina; DOX = Doxorrubicina; 6-TG = Tioguanina.

De forma geral, todos os protocolos apresentam uma fase de indução, fases intermediárias e fase de manutenção. Nas primeiras fases, a maioria dos fármacos utilizados são administrados por via intravenosa (IV) ou intratecal (IT), enquanto que na fase de manutenção existe uma predominância de medicamentos administrados por via oral. Para este trabalho, os excipientes dos fármacos antineoplásicos utilizados em todas as fases de tratamento dos protocolos consolidados foram avaliados.

Os fármacos antineoplásicos apresentam um índice terapêutico estreito e alto potencial para causar eventos adversos. Tais características devem ser consideradas de tal forma que, para definição de um esquema de tratamento, direcionam-se as decisões clínicas a partir do monitoramento contínuo das funções renal e hepática, estados da medula óssea e físico geral e acompanhamento clínico (WELLSTEIN, 2019). Por este motivo, para o presente trabalho,

foram utilizados apenas os agentes citotóxicos antineoplásicos presentes nos esquemas tratamento supracitados, excluindo-se da análise os medicamentos pertencentes a outras classes terapêuticas, AIE e biológicos.

4.3 COLETA DE DADOS

4.3.1 Primeira etapa

A primeira etapa da coleta de dados consistiu no levantamento dos princípios ativos (PA) dos medicamentos utilizados no tratamento de LLA em pacientes pediátricos. Os medicamentos foram listados a partir dos protocolos terapêuticos (nacional e internacionais), conforme tópico acima.

4.3.2 Segunda etapa

Os dados foram coletados nos meses de agosto a outubro de 2022. Um medicamento na base de dados do *Medicines* foi acessado em dezembro de 2022. Nessa etapa, a coleta de dados foi realizada por meio da pesquisa dos nomes dos PA identificados nos protocolos de tratamento nos repositórios de bulas da Anvisa, do Brasil (https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/); no *DailyMed*, dos Estados Unidos (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/) e no *Electronic Medicines Compendium* (*Medicines*), do Reino Unido (https://www.medicines.org.uk/emc/landing). Portanto, a unidade de análise considerada no estudo foi a bula. Vale ressaltar que, para bulas que apresentavam mais de uma apresentação do fármaco, com mesma via de administração, em um único documento, este registro foi contabilizado apenas uma vez. Entretanto, para aqueles casos em que mais de uma forma farmacêutica foi incluída em um mesmo documento, considerou-os separadamente. As seguintes variáveis foram coletadas:

a. Substância ativa e nome do produto

O nome do PA, incluindo seus sais e sinônimos, e o nome comercial foram coletados como indicados nos títulos das bulas nas três bases de dados. No endereço eletrônico disponível para acessar as bulas da Anvisa, a pesquisa consistiu no preenchimento do campo “Princípio Ativo” e seleção de situação de registro “Válido”. As substâncias simples e os diferentes sais,

quando presentes na base de dados, foram pesquisados separadamente, conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB). Nos sites *Dailymed* e *Medicines*, a pesquisa por bulas consistiu na busca pelo PA simples, pois os resultados retornavam registros com a substância simples e de seus sais. Para a definição da listagem de PA presentes nos protocolos clínicos analisados, todos os produtos foram considerados como substâncias simples.

b. Agência de registro

Segundo a base de coleta de dados, registrou-se a agência regulatória e, posteriormente, realizou-se a identificação do país de origem responsável pela autorização de comercialização do medicamento.

c. Forma farmacêutica

A forma farmacêutica foi considerada conforme indicado em tópico designado para indicação da forma farmacêutica nas bulas ou, quando não disponível, conforme transcrito no campo de descrição da formulação. Quanto à forma farmacêutica, os medicamentos foram divididos em forma farmacêutica sólida (comprimido simples, comprimido revestido, comprimido de liberação retardada, cápsula, pó para solução injetável e pó para suspensão injetável) e líquida (solução injetável ou oral e suspensão injetável ou oral).

d. Via de administração

As vias de administração foram consideradas conforme indicado nas bulas. Na Anvisa esta informação apresentou-se destacada em negrito e em caixa alta no início das informações descritas nos documentos. No *Dailymed* foram consideradas as vias de administração indicadas em diferentes partes da bula: nos títulos destacados em negrito, no tópico "*Dosage and administration*" e no quadro resumido apresentado no final destas, no campo "*Product Information*" de modo que as vias contraindicadas em determinada parte do texto da bula foram desconsideradas caso aparecessem em outro tópico. Por fim, no *Medicines*, a via de administração foi considerada conforme apresentado no tópico "*Posology and method of administration*". A via de administração foi dividida como oral, conforme apresentado na bula, e parenteral, se indicada qualquer outra via que não fosse oral (exemplos: IV, IT e subcutânea (SC)).

e. Indicação etária

As possibilidades de indicação etária nas três bases de dados foram categorizadas como "USO ADULTO", "USO PEDIÁTRICO" ou "USO ADULTO E PEDIÁTRICO" com ou sem restrição de idade. O dado bruto foi coletado baseando-se na análise do texto de bula. Quando não havia restrição de uso expressa em item específico para este fim, a indicação etária foi considerada conforme as indicações terapêuticas, esquemas de dose e/ou dados de segurança e eficácia na administração em pacientes pediátricos.

f. Indicação terapêutica

A indicação terapêutica dos PA foi transcrita conforme apresentado em campo específico para este fim nas bulas para as três bases de dados.

g. Excipientes

Primeiramente, os excipientes foram transcritos conforme apresentados nos textos das bulas nos idiomas originais. Posteriormente, os excipientes listados em português foram traduzidos para o inglês e a nomenclatura foi padronizada, conforme preconizado no *Handbook of Pharmaceuticals Excipients* (SHESKEY; COOK; CABLE, 2017). Na Anvisa, os excipientes foram extraídos do tópico "Composição". No *Dailymed*, os excipientes foram considerados conforme indicado no tópico "*Description*" e na tabela resumo apresentada ao final de todas as bulas, incluindo à análise todas as substâncias apresentadas em ambos os campos. No *Medicines*, os excipientes foram extraídos do tópico "*List of Excipients*".

Os diferentes tipos de excipientes relatados nas bulas, que por sua vez foram descritos considerando seu estado de hidratação, sais ou que pertenciam à mesma classe, foram combinados e padronizados com um único nome, segundo especificações do *Handbook of Pharmaceuticals Excipients* (SHESKEY; COOK; CABLE, 2017). O agrupamento é apresentado no Quadro 5. Ainda, excluíram-se da análise excipientes considerados com duplicidade, ou seja, excipientes enquadrados na mesma categoria. Por exemplo, algumas substâncias apareceram em duas ou mais derivações, como por exemplo *corn starch* e *potato starch*, e, nestes casos, elas foram consideradas apenas 1 vez, como *starch*.

Quadro 5. Agrupamento dos excipientes com mais de uma descrição nas bulas.

Excipiente (n*)	Sinônimos combinados (n)
Fosfolípedeos (18)	Lecitina de soja (11); fosfatidilcolina (3); fosfatidilglicerol (2); fosfatidilcolina de soja (2).
Ácido cítrico (16)	Ácido cítrico anidro (11); ácido cítrico monoidratado (4); ácido cítrico (1).
Corantes (40)	Dióxido de titânio (9); vermelho allura (FD&C Red nº 40) (8); óxido de ferro (7); azul brilhante (FD&C Blue nº 1) (7); amarelo de quinolina (FD&C Yellow nº 10) (3); eritrosina (FD&C Red nº 3) (2); verde sólido (FD&C Green nº 3) (1); indigotina (FD&C Blue nº 2) (2); amarelo crepúsculo (FD&C Yellow nº 6) (1).
Flavorizantes (4)	Flavorizante de framboesa (3); flavorizante de laranja (1).
Lactose (55)	Lactose monoidratada (35); Lactose anidra (20).
Parabenos (20)	Metilparabeno (8); etilparabeno (6); propilparabeno (6).
Polietilenoglicol (37)	Polietilenoglicol (20); polietilenoglicol 300 (8); polietilenoglicol 400 (8); polietilenoglicol 2000 (1).
Polissorbato (14)	Polissorbato 80 (12); polissorbato 20 (2).
Fosfato de sódio (5)	Fosfato de sódio dibásico (3); fosfato de sódio monobásico (2).
Amido (56)	Amido (24); amido pregelatinizado (23); amidoglicolato de sódio (8); amido modificado (1).
Água (89)	Água para injeção (66); água purificada (15); água (8).

Notas: n = número de bulas nas quais o referido excipiente foi descrito; * = número de bulas nas quais o referido excipiente foi descrito após combinação dos sinônimos.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos na análise os medicamentos antineoplásicos presentes nos registros de protocolos de tratamento de LLA. Todos os medicamentos com registro nos sites da Anvisa, *Dailymed* e *Medicines* no período de coleta de dados foram listados. Os critérios de exclusão de bulas foram:

- Registro caduco/cancelado na Anvisa;
- Bula ausente na página eletrônica de registro do medicamento na Anvisa;
- Medicamentos sem indicação terapêutica para tratamento de quaisquer tipos de câncer na Anvisa;
- Registro com código NDC inativado no *Dailymed*;
- Formulações antineoplásicas disponíveis no *Dailymed*, mas fora de comercialização (consulta realizada no *Clinical Pharmacology*) (CLINICAL PHARMACOLOGY, 2023);
- Bulas com informações incompletas no *Dailymed*, por exemplo, sem menção de indicação terapêutica;

- Princípios ativos selecionados associados a outros fora do protocolo ou que não seja antineoplásico (associações com fármacos que não fazem parte do protocolo);
- Vias de administração dermatológica, oftálmica e subcutânea, não consideradas nos protocolos terapêuticos de tratamento de LLA e;
- Página eletrônica de registro do medicamento com erro no carregamento das informações na data de acesso.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados coletados foi realizada no *software* R 4.0.2 (*The* R *Foundation for Statistical Computing*, 2020) e no *Microsoft Excel*. De modo geral, os dados foram trabalhados de modo a obter as seguintes informações:

- Número total de excipientes encontrados;
- Média (e desvio padrão) de número de excipientes por formulação farmacêutica;
- Frequências absolutas e relativas nas quais os excipientes aparecem nas formulações farmacêuticas;
- Principais excipientes encontrados nas formulações farmacêuticas;
- Diferenças nos excipientes encontrados nas formulações farmacêuticas de acordo com a via de administração e;
- Variação de excipientes encontrados segundo agência de registro/autorização da comercialização.

5 RESULTADOS

5.1 MEDICAMENTOS DESCRITOS NOS PROTOCOLOS CLÍNICOS DE TRATAMENTO

Os medicamentos listados a partir dos protocolos clínicos e que foram avaliados no presente trabalho foram: CPM, ARA-C, DNR, 6-MP, MTX, 6-TG, VCR, doxorrubicina (DOX), etoposídeo (VP-16), ifosfamida (IFO) e mitoxantrona (MIT).

5.2 BULAS IDENTIFICADAS NAS BASES DE DADOS

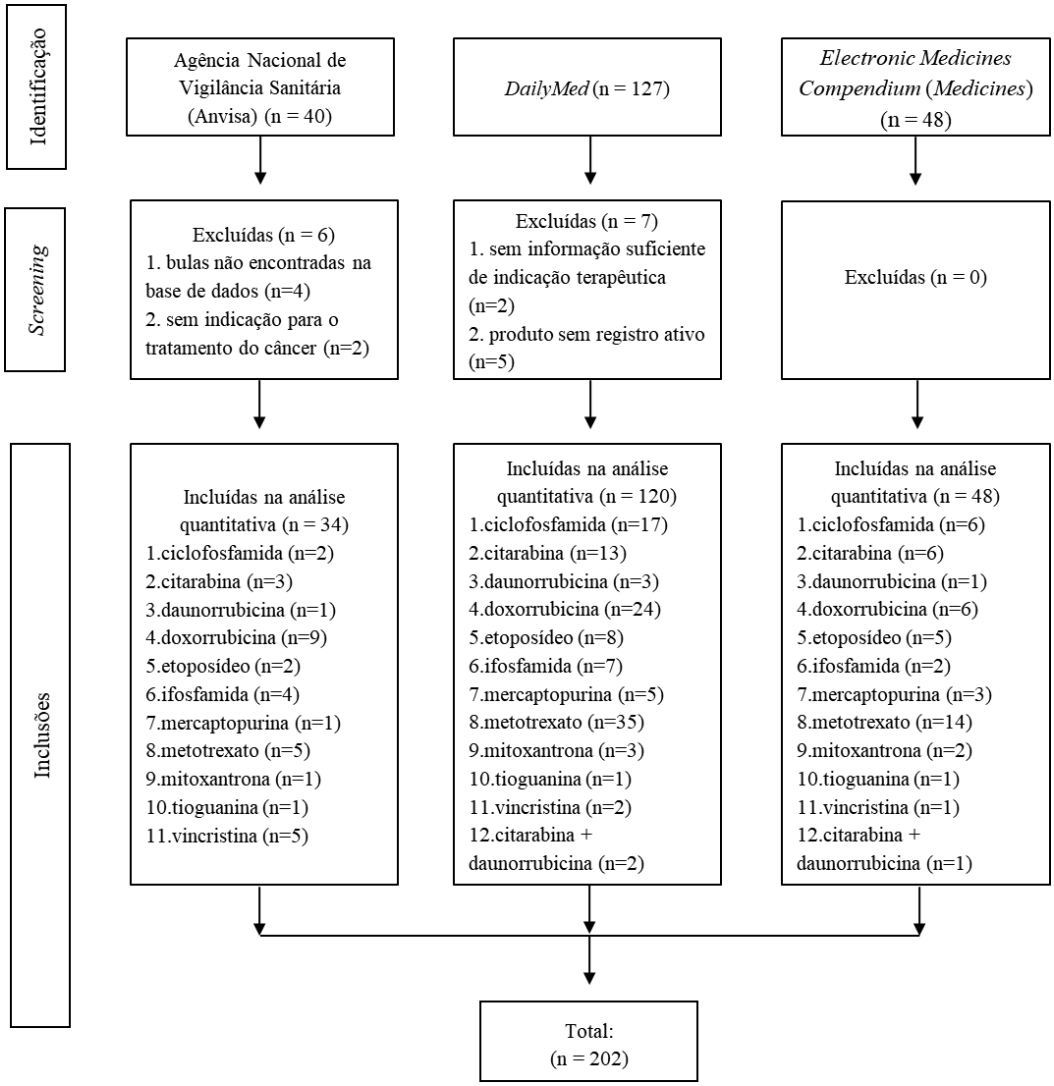
No total, 202 bulas de medicamentos foram analisadas, considerando as três bases de dados, sendo 34 (16,83%) delas referentes a registros no Brasil, 120 (59,41%) nos Estados Unidos e 48 (23,76%) no Reino Unido. Das bulas identificadas, 31 (15,35%) delas não mostravam indicação terapêutica para a população pediátrica. E, ainda, apesar de presentes nos protocolos considerados, 57 (28,22%) bulas, cujos PA compreendidos foram CPM, ARA-C, DNR, DOX, VP-16, IFO, MIT, 6-TG e 6-MP, não tinham indicação terapêutica para LLA ou leucemias agudas. A Figura 1 mostra o processo de identificação, avaliação (incluindo aplicação de critérios de inclusão e exclusão) e definição das bulas a serem avaliadas para extração dos excipientes presentes na formulação do medicamento.

5.3 EXCIPIENTES ENCONTRADOS NOS MEDICAMENTOS

5.3.1 Número total de excipientes encontrados nos medicamentos

No total, excipientes foram citados 872 vezes nas bulas dos medicamentos avaliados. representados por 88 excipientes diferentes - neste caso considerando citações diferentes, por exemplo, ácido cítrico, ácido cítrico monobásico e ácido cítrico anidro - e 65 excipientes - ao considerar a junção de excipientes em categorias maiores, como propilparabeno, metilparabeno e etilparabeno em parabenos, conforme apresentado no Quadro 5. A quantidade de excipientes por formulação variou de 0 a 17 substâncias, com média de 4,32 (DP = 3,18) excipientes por bula.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção das bulas dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento da LLA registrados no Brasil, nos Estados Unidos e Reino Unido.



5.3.2 Principais excipientes encontrados nas formulações farmacêuticas

A água, descrita como “água purificada” ou “água para injetáveis” ou apenas “água”, foi o excipiente mais citado nas bulas analisadas, correspondendo a 10,21% (n=89). Depois da água, os dez excipientes mais comumente encontrados nas formulações analisadas foram, hidróxido de sódio (n=74; 8,49%), ácido clorídrico (n=71; 8,14%), amido (n=56; 6,42%), lactose (n=55; 6,31%), cloreto de sódio (n=52; 5,96%), estearato de magnésio (n=43; 4,93%), corantes (n=40; 4,59%), polietilenoglicol (n=37; 4,24%), parabenos (n=20; 2,29%) e celulose microcristalina (n=19; 2,18). Dos excipientes encontrados, 18 (27,27%) receberam um total de 15 ou mais citações, o que correspondeu a 669 (76,72%) do total de menções, e 21 (32,31%) excipientes foram citados duas vezes ou menos (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência dos excipientes encontrados nas formulações antineoplásicas analisadas (Total de excipientes = 872).

	Excipientes	Frequência, n (%)		Excipientes	Frequência, n (%)
1	Água	89 (10,21)	**20**	Histidina	14 (1,61)
2	Hidróxido de sódio	74 (8,49)	**21**	Polissorbato	14 (1,61)
3	Ácido clorídrico	71 (8,14)	**22**	Propilenoglicol	10 (1,15)
4	Amido	56 (6,42)	**23**	Ácido esteárico	10 (1,15)
5	Lactose	55 (6,31)	**24**	Ácido acético	9 (1,03)
6	Cloreto de sódio	52 (5,96)	**25**	Acetato de sódio	9 (1,03)
7	Estearato de magnésio	43 (4,93)	**26**	Gelatina	8 (0,92)
8	Corantes	40 (4,59)	**27**	Carbonato de sódio	8 (0,92)
9	Polietilenoglicol	37 (4,24)	**28**	Dióxido de silício	7 (0,80)
10	Parabenos	20 (2,29)	**29**	Hipromelose	6 (0,69)
11	Celulose microcristalina	19 (2,18)	**30**	Talco	6 (0,69)
12	Sacarose	18 (2,06)	**31**	Glicerina	5 (0,57)
13	Fosfolipídeos	18 (2,06)	**32**	Nitrogênio	5 (0,57)
14	Colesterol	16 (1,83)	**33**	Lauril sulfato de sódio	5 (0,57)
15	Ácido cítrico	16 (1,83)	**34**	Fosfato de sódio	5 (0,57)
16	Álcool benzílico	15 (1,72)	**35**	Acácia	4 (0,46)
17	Etanol	15 (1,72)	**36**	Álcool butílico	4 (0,46)
18	Manitol	15 (1,72)	**37**	Álcool isopropílico	4 (0,46)
19	Sulfato de amônia	14 (1,61)	**38**	Goma-laca	4 (0,46)

(continua)

39	Citrato de sódio di-hidratado	4 (0,46)	**53**	Goma xantana	2 (0,23)
40	Estearil fumarato de sódio	4 (0,46)	**54**	Anidrisorb	1 (0,11)
41	Ácido sulfúrico	4 (0,46)	**55**	Carbonato de cálcio	1 (0,11)
42	Flavorizantes	4 (0,46)	**56**	Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado	1 (0,11)
43	Amônia	3 (0,34)	**57**	Dióxido de carbono	1 (0,11)
44	Sucralose	3 (0,34)	**58**	Álcool cítrico	1 (0,11)
45	Aspartame	2 (0,23)	**59**	Crospovidona	1 (0,11)
46	Gluconato de cobre	2 (0,23)	**60**	Álcool metílico	1 (0,11)
47	Dextrano 40	2 (0,23)	**61**	Cera de montaglicol	1 (0,11)
48	Monotioglicerol	2 (0,23)	**62**	Hidróxido de potássio	1 (0,11)
49	Sorbato de potássio	2 (0,23)	**63**	Carmelose sódica	1 (0,11)
50	Metabissulfito de sódio	2 (0,23)	**64**	Sal sódico	1 (0,11)
51	Trietanolamina	2 (0,23)	**65**	Povidona	1 (0,11)
52	Trometamol	2 (0,23)			

(conclusão)

5.3.3 Excipientes por via de administração dos medicamentos

Segundo a via de administração, das formulações farmacêuticas analisadas, 55 (27,23%) foram descritas em bula para administração por via oral, 136 (67,33%) para vias parenterais e 11 (5,45%) para administração por via parenteral e oral.

As formulações com indicação de uso para via oral citaram excipientes 379 vezes, correspondendo a 45 substâncias (considerando a junção dos excipientes em categorias maiores). A média de excipientes foi de 5,24 (DP=4,23). Dentre as formas farmacêuticas foram encontradas cápsulas, comprimidos, solução oral e suspensão oral. Os excipientes citados com maior frequência nas formulações de uso oral foram amido (n=56; 14,78%), lactose (n=47; 12,40%) e estearato de magnésio (n=43; 11,35%) (Tabela 2).

Os produtos farmacêuticos selecionados que possuíam determinação em bula para uso por vias parenterais apresentaram 492 citações de excipientes, representados por 33 substâncias (considerando a junção dos excipientes em categorias maiores). A média de excipientes foi de 3,35 (DP=2,32). Ainda, estes produtos tinham indicação para uso IV, IT, IM, SC, intravesical e intra-arterial; e a forma farmacêutica variou entre pó para solução injetável, solução injetável e suspensão injetável. Água (n=72; 14,63%), ácido clorídrico (n=70; 14,23%) e hidróxido de sódio (n=67; 13,62%) foram os três excipientes citados com maior frequência nas formulações (Tabela 3).

Tabela 2. Principais excipientes presentes nas formulações administradas por via oral.

Excipientes	Frequência, n (%)
Amido	56 (14,78)
Lactose	47 (12,40)
Estearato de magnésio	43 (11,35)
Corantes	40 (10,55)
Celulose microcristalina	19 (5,01)
Água	16 (4,22)
Parabenos	14 (3,69)
Ácido esteárico	10 (2,64)
Polietilenoglicol	9 (2,37)
Gelatina	8 (2,11)
Propilenoglicol	8 (2,11)
Carbonato de sódio	8 (2,11)
Outros	101 (26,65)
Total	**379 (100)**

Tabela 3. Principais excipientes presentes nas formulações administradas por via parenteral.

Excipientes	Frequência, n (%)
Água	72 (14,63)
Ácido clorídrico	70 (14,23)
Hidróxido de sódio	67 (13,62)
Cloreto de sódio	52 (10,57)
Polietilenoglicol	28 (5,69)
Ácido cítrico	19 (3,86)
Fosfolipídeos	18 (3,66)
Colesterol	16 (3,25)
Álcool benzílico	15 (3,05)
Manitol	15 (3,05)
Sacarose	15 (3,05)
Outros	114 (23,17)
Total	**492 (100)**

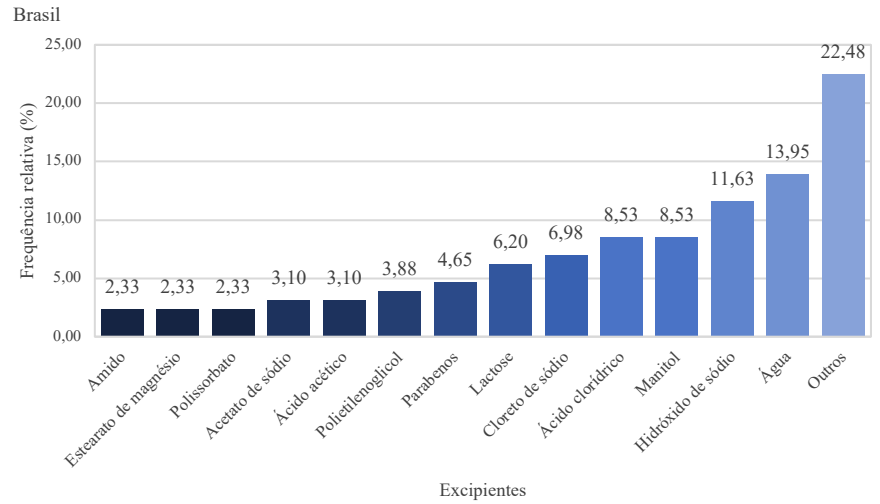
5.3.4 Excipientes por agência de registro para comercialização

No Brasil, 38 excipientes diferentes foram mencionados nas bulas dos 34 produtos analisados, em um total de 129 citações. Em média, as formulações apresentaram 3,42 (DP = 3,03) excipientes. A água foi o principal excipiente empregado (n=18; 13,95%), seguida de hidróxido de sódio (n=15; 11,63%), manitol (n=11; 8,53%), ácido clorídrico (n=11; 8,53%), cloreto de sódio (n=9; 6,98%), lactose (n=8; 6,20%) e parabenos (n=6; 4,65%), conforme apresentado na Figura 2A.

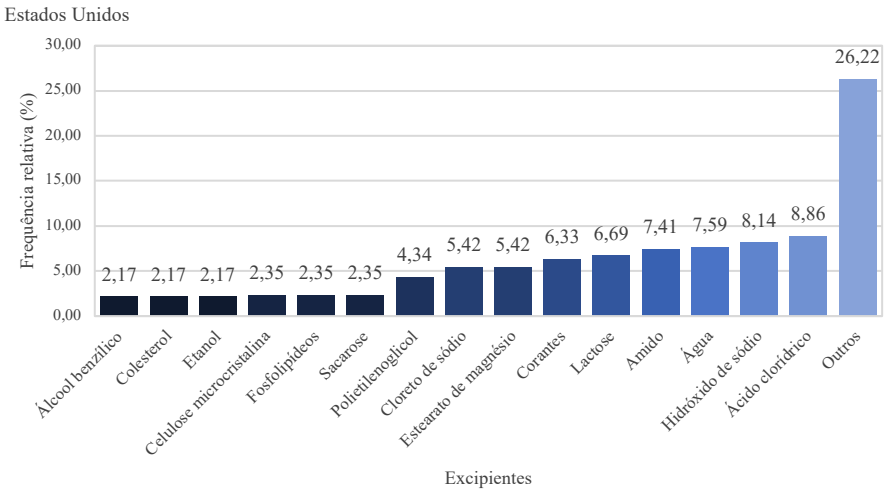
Nos Estados Unidos, 56 excipientes distintos estavam presentes nas 120 formulações avaliadas e estes foram citados 553 vezes. Em média, 4,61 (DP = 3,35) excipientes constituíram as bulas dos produtos analisados. O principal excipiente empregado foi o ácido clorídrico (n=49; 8,86%), seguido de hidróxido de sódio (n=45; 8,14%), água (n=42; 7,59%), amido (n=41; 7,41%), lactose (n=37; 6,69%) e corantes (n=35; 6,33%), consoante ao apresentado na Figura 2B.

No Reino Unido, foram contabilizadas 190 citações de 41 excipientes, considerando que 48 bulas foram avaliadas. A média de excipientes por formulação foi de 4,04 substâncias por bula (DP = 2,70). O principal excipiente empregado foi a água (n=29; 15,26%), seguida de hidróxido de sódio (n=14; 7,37%), cloreto de sódio (n=13; 6,84%), amido (n=12; 6,32%), ácido clorídrico (n=11; 5,79%) e lactose (n=10; 5,26%), de acordo com Figura 2C.

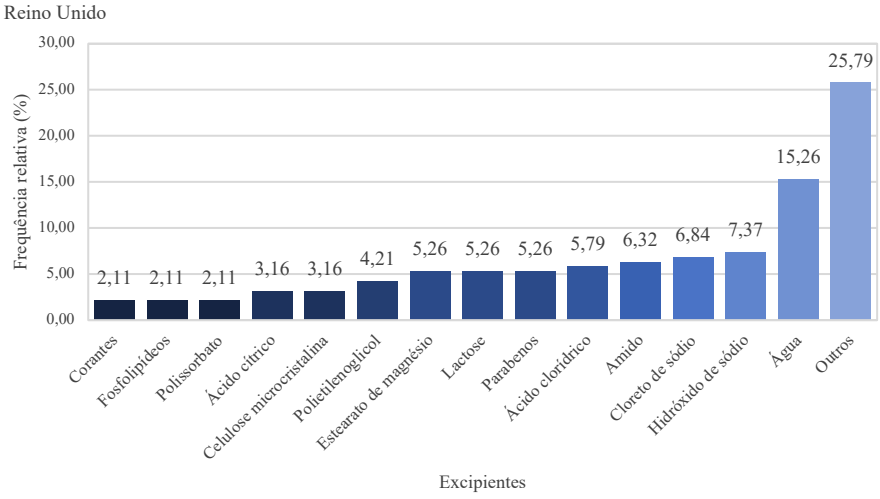
Figura 2. Principais excipientes presentes nas bulas do Brasil (A), Estados Unidos (B) e Reino Unido (C).



A



B



C

6 DISCUSSÃO

A busca em repositórios de bulas do Brasil, dos Estados Unidos e do Reino Unido de 11 princípios ativos correspondentes a antineoplásicos presentes em três protocolos de tratamento de LLA retornou 202 bulas, nas quais 65 excipientes diferentes foram identificados em 872 citações. Os excipientes mais encontrados nas bulas analisadas foram água, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, amido, lactose, cloreto de sódio, estearato de magnésio, corantes, polietilenoglicol e parabenos.

Estudo realizado na Sérvia, que avaliou prescrições de antibióticos para pacientes com 8,01±5,03 anos de idade, identificou que 28 medicamentos continham excipientes com efeitos conhecidos na população pediátrica. Dentre os compostos encontrados, os autores observaram a presença de produtos contendo sódio (77,78%), sacarose (34,07%), benzoato de sódio (31,11%), propilenoglicol (20,74%), lactose (20,74%) e aspartame (19,25%) (PUAČA *et al*, 2021). Apesar do *Medicines* conter documentos verificados pela EMA, por exemplo, este portal eletrônico apresenta informações sobre medicamentos licenciados para uso no Reino Unido. Em contraste com o estudo sérvio de Puača et al, isso pode explicar a ausência de benzoato de sódio no nosso estudo, uma vez que restrições ao uso deste excipiente não foram encontradas nas pesquisas.

No Brasil, o risco de exposição a excipientes por neonatos foi avaliado por Souza et al (2014) em um estudo retrospectivo. Nas bulas analisadas de medicamentos que atuam no TGI, metabolismo, sistema cardiovascular e anti-infecciosos para uso sistêmico, contabilizaram-se 86 substâncias diferentes com uma média de excipientes por formulação de 5,3. O maior risco de exposição foi relacionado ao polissorbato 80 (3,26/100 neonatos/dia), hidróxido de sódio (3,39/100 neonatos/dia) e propilenoglicol (3,19/100 neonatos/dia) para neonatos com menos de 37 semanas de idade gestacional e fenol (4,84/100 neonatos/dia), etanol (3,8/100 neonatos/dia) e citrato de sódio (3,46/100 neonatos/dia) para neonatos com mais de 37 semanas de idade gestacional, incluindo formulações orais e parenterais (SOUZA *et al*, 2014).

Medicamentos com indicação para condições de saúde distintas daquelas estipuladas em bula e com restrição de uso para outras populações que não são as pediátricas são utilizados no tratamento de crianças com LLA, de modo que esses produtos são aplicados de forma *off-label*. Cerca de 50% das terapias anticâncer baseiam-se neste tipo de emprego de medicamento na prática clínica (RUSZ *et al*, 2021; LIM *et al*, 2020). Isto se explica pelas características multifatoriais relacionadas ao desenvolvimento tumoral, às características individuais dos pacientes, aos obstáculos na execução de ensaios clínicos que se relacionam à escassez de

alternativas terapêuticas, ao mercado relativamente pequeno, além do desconhecimento do prescritor sobre medicamentos com indicação para determinados tipos de câncer (LAETSCH *et al*, 2021; RUSZ *et al*, 2021; LIM *et al*, 2020). Os efeitos desta prática variaram desde a tolerabilidade aos tratamentos aplicando-se esta opção terapêutica, com baixas taxas de descontinuação, até o aumento do risco de eventos adversos (RUSZ *et al*, 2021). Aliado a isto, somam-se os possíveis efeitos adversos tardios da terapia anticâncer, podendo atingir variados órgãos, como por exemplo o coração, posteriormente ao tratamento com daunorrubicina e doxorrubicina (LAETSCH *et al*, 2021). Por isso, incorporado a esta prática, deve-se realizar o monitoramento ativo de reações adversas tendo em vista os resultados dos estudos de segurança (RUSZ *et al*, 2021).

Dentre os excipientes mais encontrados nas formulações farmacêuticas estudadas, cabe destacar o amido e lactose. Em relação ao amido, este demonstrou ser bem tolerado em crianças, estando a contaminação microbiana do excipiente associada ao desenvolvimento posterior de doenças (ROUAZ *et al*, 2021). Souza e colaboradores (2014), a partir da análise das bulas das formulações de medicamentos utilizados em uma unidade de cuidados intensivos neonatais, definiram que o risco de exposição ao amidoglicolato de sódio, por exemplo, foi baixo. Todavia, quando ingerido em alta concentração por via oral, pode ser perigoso para neonatos (SOUZA *et al*, 2014).

Ainda no que tange ao amido, a substância derivada de trigo, centeio e cevada contém algum glúten restante de forma que, ao ser introduzido em medicamentos, até mesmo por meio de qualquer forma modificada de amido, pode comprometer a saúde dos pacientes com intolerância autoimune ao glúten (doença celíaca) ou não (sensibilidade ao glúten não celíaca), cujo único tratamento efetivo é a retirada de glúten da dieta (SHAH; SERAJUDDIN; MANGIONE, 2018). A maioria das bulas analisadas no presente estudo não apresentaram a descriminação da fonte de amido, devendo-se, portanto, considerar o risco da presença de glúten nestes medicamentos, além da contaminação no processo produtivo.

Já no que se refere à lactose, é recomendado que formulações que contenham este carboidrato não sejam utilizadas em pacientes que possuam intolerância à lactose, além de ser contraindicado para aqueles com galactosemia (RAMÍREZ *et al*, 2018; PAWAR; KUMAR, 2002). Reações de hipersensibilidade têm sido relatadas na literatura, principalmente pela contaminação deste excipiente com proteínas do leite ou pela presença de resíduos de oligossacarídeos derivados de galactose (SANTORO *et al*, 2019; ANDRADE et al, 2018). Em crianças com alergia alimentar, a chance de apresentar outras reações de hipersensibilidade

quando expostas a medicamentos por via inalatória contendo lactose é de duas a quatro vezes em relação àquelas não alérgicas a alimentos (ANDRADE *et al*, 2018).

Ressalta-se que crianças intolerantes à lactose, quando consomem produtos que contém este excipiente, podem manifestar reações gastrintestinais, como dor abdominal, flatulência, inchaço e diarreia, sintomas sistêmicos, a exemplo de mialgia, artralgia e reações cutâneas, além de maiores complicações, a saber desidratação e acidose metabólica. Isso pode acontecer como resultado da deficiência da enzima lactase, da metabolização extensiva do excesso de lactose pela microbiota intestinal ou em decorrência do aumento da pressão osmótica do cólon causada pelo acúmulo do carboidrato (ROUAZ *et al*, 2021; SENA *et al*, 2014; SOUZA *et al*, 2014). Para os pacientes mais sensíveis, a mínima quantidade de lactose pode desencadear eventos gastrintestinais graves (SENA *et al*, 2014).

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 768, de 12 de dezembro de 2022, estabelece a obrigatoriedade de informar sobre a presença de glúten e lactose em uma das faces do rótulo das embalagens secundárias dos medicamentos, além de incluir frases de alerta estabelecidos pela Instrução Normativa (IN) nº 200, de 12 de dezembro de 2022, para medicamentos administrados por via oral constituídos de lactose ou para aqueles com via de administração oral, parenteral e outras vias com absorção sistêmica que contenham glúten (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b). A EMA estabelece na última versão do guia "*Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*" a necessidade de declarar a presença de glúten e lactose nas bulas dos medicamentos a fim de informar aos consumidores sobre a existência destes excipientes nas formulações farmacêuticas (DOMINICI *et al*, 2022; EMA, 2019). De forma ampla, de acordo com a FDA, o risco associado à exposição a excipientes com potencial de causar efeitos indesejáveis em pacientes pediátricos deve ser descrito na rotulagem se uma ou mais destas substâncias estiverem presentes nos medicamentos (FDA, 2019).

No que se refere as diferenças de excipientes entre os medicamentos nas três bases pesquisadas, os corantes estiveram entre os excipientes mais frequentes nos produtos dos Estados Unidos e do Reino Unido. Devido a questões de segurança, a utilização de corantes como excipientes tem sido reavaliada por diversas agências reguladoras. No que se refere aos corantes encontrados nas formulações estudadas, destaca-se a seguir alguns problemas de segurança descritos na literatura. Os corantes azo, a exemplo do amarelo crepúsculo (FD&C nº 6) presente nas formulações analisadas, podem apresentar sensibilidade cruzada em pacientes com alergia ao ácido acetilsalicílico, ao benzoato de sódio e à indometacina desencadeando reações anafilactóides, além de angioedema, asma, urticária hipercinesia e eosinofilia (ROUAZ

et al, 2021; PAWAR; KUMAR, 2002). O vermelho allura (FD&C Red nº 40), outro corante azo, foi associado à irritação na pele e nos olhos, hipotensão e bradicardia em neonatos (SOUZA *et al*, 2014). O azul brilhante (FD&C Blue nº 1) pode causar broncoconstrição e produtos com amarelo de quinolina (FD&C Yellow nº 10) causaram dermatite de contato (PAWAR; KUMAR, 2002). O corante verde sólido (FD&C Green nº 3) foi associado à *rash* cutâneo e a indigotina relacionada a reações de hipersensibilidade (SOUZA *et al*, 2014; PAWAR; KUMAR, 2002). Por sua vez, a eritrosina (FD&C Red nº 3) é avaliada como potencial carcinogênica (PAWAR; KUMAR, 2002). Segundo Souza e colaboradores (2014), o dióxido de titânio relaciona-se com um potencial carcinogênico, além de provocar distúrbios cutâneos em neonatos.

No Brasil, o manitol, diferente dos outros países, foi expressivamente utilizado. Nos EUA, por sua vez, outro excipiente amplamente utilizado foi a sacarose. Ambos podem ser classificados como edulcorantes (ROUAZ *et al*, 2021). O manitol esteve associado à anafilaxia ou reações de hipersensibilidade em pacientes pediátricos e, quando consumido em grandes quantidades, pode apresentar um efeito laxativo colaborando para o desencadeamento de diarreia osmótica. Em contrapartida, a sacarose relaciona-se à hiperglicemia, de modo que deve ser evitada para pacientes com diabetes mellitus tipo I, e a cáries dentárias por meio da diminuição do pH da placa dental (ROUAZ *et al*, 2021; SOUZA *et al*, 2014; URSINO *et al*, 2011; PAWAR; KUMAR, 2002). Além disso, Kumar e colaboradores (1996) avaliaram que a sacarose influencia na eficácia de tratamentos ao estimular a degradação do princípio ativo na formulação em que está inserida. Uma vez que sacarose é metabolizada em frutose e galactose, crianças com intolerância hereditária à frutose podem desenvolver sintomas sérios, como hipoglicemia e aumento sérico de frutose, ácido lático e ácido úrico, quando expostas a este excipiente (URSINO *et al*, 2011; PAWAR; KUMAR, 2002).

No Reino Unido e no Brasil, os conservantes da classe dos parabenos foram excipientes frequentes nas formulações. Esta classe de excipientes está relacionada a reações de hipersensibilidade, principalmente por seus metabólitos serem quimicamente semelhantes ao ácido acetilsalicílico, conhecidamente responsável por causar alergia (ROUAZ *et al*, 2021). Além disso, hiperbilirrubinemia em recém-nascidos e irritação com formulações injetáveis e oftálmicas foram relatadas (RAMÍREZ *et al*, 2018; LASS *et al*, 2012).

Já nos EUA, o ácido benzílico, diferente do Brasil e do Reino Unido, mostrou-se como um dos principais excipientes utilizados nas formulações analisadas. A via de metabolismo do álcool benzílico não está totalmente desenvolvida nas crianças mais jovens. Por este motivo, este excipiente pode se acumular e desencadear transtornos nos movimentos respiratórios

(*gasping syndrome*), acidose metabólica, hemorragia intraventricular, bradicardia e problemas neurológicos, como por exemplo convulsões (RAMÍREZ *et al*, 2018; VALEUR; HOLST; ALLEGAERT, 2018; LASS *et al*, 2012; HALL; MILLIGAN; BERRINGTON, 2004). Em adição, sintomas como dor de cabeça, vertigem, náusea, vômito e diarreia foram descritos em recém-nascidos (LASS *et al*, 2012). Hall, Milligan e Berrington (2004) relataram um quadro de dessaturação profunda e imobilização torácica em um prematuro tratado com clindamicina cuja formulação continha álcool benzílico. Ademais, com uma exposição a 130 mg/kg/dia deste excipiente, neonatos desenvolveram distúrbios iônicos, além de acidose metabólica (VALEUR; HOLST; ALLEGAERT, 2018).

Estudos demonstraram que pacientes neonatos em estado crítico de saúde admitidos em unidades de terapia intensiva são expostos a maiores quantidades diárias de álcool benzílico, quando comparados a adultos na mesma condição, ao mesmo tempo em que o uso deste excipiente aumentou o risco de morte de neonatos (SRIDHARAN *et al*, 2020; VALEUR; HOLST; ALLEGAERT, 2018). Diante disso, o álcool benzílico é contraindicado em crianças menores de três anos de idade (ROUAZ *et al*, 2021;). Entretanto, no estudo de Souza e colaboradores (2014), foi observado que 38 neonatos em cuidados intensivos receberam medicamentos contendo esta substância.

Para Brasil, Reino Unido e EUA, o polietilenoglicol apareceu entre os principais excipientes constituintes das formulações analisadas. Esse excipiente deve ser utilizado com cuidado em recém-nascidos e crianças (ROUAZ *et al*, 2021). O polietilenoglicol também é utilizado como ingrediente ativo em laxantes e preparações intestinais, decerto que, como excipiente, apresenta certo efeito laxativo (VENTURINI DÍAZ et al, 2022; ROUAZ *et al*, 2021). Recém-nascidos e lactentes são passíveis de distúrbios gastrintestinais, como por exemplo diarreia, quando são expostos a altas doses deste excipiente (ROUAZ *et al*, 2021). Além disso, reações de hipersensibilidade, hiperosmolaridade, acidose metabólica e nefrotoxicidade, com insuficiência renal e síndrome nefrótica, têm sido reportadas com a utilização de formulações constituídas de polietilenoglicol (ROUAZ et al, 2021; STIDL *et al*, 2018; LASS et al, 2012).

No que diz respeito à via de administração dos medicamentos analisados, diferenças foram observadas nos excipientes que constituíram as formulações orais e parenterais. Enquanto amido, lactose, estearato de magnésio, corantes e celulose microcristalina foram excipientes principais nas formulações orais, os medicamentos para administração por via parenteral constituíram-se majoritariamente de água, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, cloreto de sódio e polietilenoglicol.

Os medicamentos administrados por VO precisam ter uma palatabilidade aceitável para garantir a aceitabilidade da formulação pelo paciente ou, ainda, considera-se a necessidade de desintegração da forma farmacêutica sólida quando atinge o TGI, dessa maneira, desintegrantes, como o amido e a celulose microcristalina, são constituintes comumente encontrados. Considerando a pequena quantidade do PA nos produtos farmacêuticos finais, diluentes, a exemplo da lactose, garantem a distribuição uniforme e a dose adequada do fármaco na forma farmacêutica (LOFTSSON, 2015; PAWAR; KUMAR, 2002). Em se tratando de excipientes utilizados em formulações parenterais, espera-se que eles possuam baixa biocarga e resistam ao processamento do produto, como por exemplo à esterilização terminal, e incluem agentes tamponantes, antioxidantes, solubilizantes e conservantes (RAYAPROLU; STRAWSER; ANYARAMBHATLA, 2018). Para administração parenteral, é preferível que os excipientes sejam hidrofílicos e que tenham massa molecular abaixo de 15.000 Daltons (Da) com muitas pontes de hidrogênio (LOFTSSON, 2015). Um estudo observacional realizado com 21 países europeus avaliou a presença de oito excipientes considerados potencialmente perigosos (parabenos, polissorbato 80, propilenoglicol, benzoatos, sacarina sódica, sorbitol, etanol e cloreto de benzalcônio) em medicamentos administrados a neonatos hospitalizados. Foi observado que 31% das prescrições continham estas substâncias e 22% apresentaram mais de um destes excipientes. Além disso, as formulações orais eram constituídas mais frequentemente por estas substâncias quando comparadas aos medicamentos administrados por via parenteral (NELLIS *et al*, 2015).

No que se refere aos medicamentos administrados por via oral, há de se considerar que na fase de manutenção do tratamento da LLA diferentes medicamentos são administrados por esta via e que, muitas vezes, tem-se a necessidade de ajuste da dose e consequente necessidade de partição da forma farmacêutica sólida. A partição domiciliar foi relatada em um estudo de Tessmann *et al* (2020), que identificou a realização desta prática nos medicamentos mercaptopurina e tiogunina para uso em pacientes com leucemias agudas. A partição é uma das formas de manipulação dos antineoplásicos e é uma realidade ao se considerar a carência de formas farmacêuticas ou doses adequadas para as faixas etárias pediátricas (TESSMANN *et al*, 2020). Entretanto, nesse contexto, é importante, para além do fármaco, o conhecimento dos excipientes das formulações. Assim, é interessante que todos os agentes envolvidos na utilização e administração de medicamentos em crianças tenham conhecimento dos constituintes dos produtos farmacêuticos (SOUZA et al, 2014).

6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Este estudo corrobora com o aprimoramento dos dados de toxicidade relativos às formulações antineoplásicas utilizados no tratamento de LLA disponíveis para uso em pacientes pediátricos. Portanto, pode auxiliar nas decisões clínicas a serem tomadas pelos profissionais de saúde sobre as alterativas terapêuticas atualmente disponíveis e evidencia à indústria farmacêutica a problemática vigente no contexto da assistência à saúde pediátrica. Ressalta-se que neste trabalho não foi avaliada a presença de informações quanto as concentrações dos excipientes nas formulações, impossibilitando análises relacionadas à máxima dose diária dos excipientes para os pacientes pediátricos.

7 CONCLUSÃO

A avaliação das formulações farmacêuticas, de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de LLA infantil, autorizadas para comercialização no Brasil, no Reino Unido e nos EUA possibilitou a identificação de mais de sessenta diferentes tipos de excipientes. Dentre os excipientes mais frequentes nas três bases analisadas estiveram eletrólitos (hidróxido de sódio, ácido clorídrico e cloreto de sódio), principalmente nas formulações de administração parenteral, e amido, lactose e estearato de magnésio nas formulações de administração por via oral. Ainda, destaca-se que houve variação nos principais excipientes encontrados nas bulas do Brasil, do Reino Unido e dos EUA, sendo os corantes um dos cinco excipientes mais comuns nos medicamentos pesquisados neste último país.

Ao considerar os excipientes identificados é importante ressaltar que dentre os mais frequentes há aqueles que podem causar efeitos adversos em pacientes pediátricos, a exemplo da lactose (associada à eventos adversos principalmente em intolerantes) e dos parabenos (associado a reações de hipersensibilidade). Para outros excipientes menos citados nas bulas, como o álcool benzílico e o propilenoglicol, as questões se segurança são mais relatadas e com maior número de literatura a respeito, sendo o propilenoglicol relacionado a restrições de uso em crianças menores que cinco anos e aquelas com distúrbio renal ou hepático; e o álcool benzílico contraindicado em menores de três anos de idade.

Ademais, considerando que cerca de 15% bulas não apresentaram indicação de uso para pacientes pediátricos e que excipientes com potencial de causar efeitos adversos a esta população foram identificados, observa-se a necessidade de desenvolver formulações seguras para esta população de maneira que a terapêutica pediátrica seja desenvolvida com avaliação acurada de segurança, estimulando a pesquisa e aprimorando os ensaios clínicos. Além disso, a busca por opções terapêuticas, como formulações sem excipientes contraindicados, faz-se importante para os pacientes pediátricos como um todo, mas destaca-se aqueles com câncer que já têm os efeitos adversos potenciais associados à farmacoterapia.

8 REFERÊNCIAS

ABU-GERAS, Dana et al. Accuracy of tablet splitting and liquid measurements: an examination of who, what and how. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 5, p. 603-612, 2017.

ABRANTES, Cátia G.; DUARTE, Dinah; REIS, Catarina P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe?. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 7, p. 2019-2026, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global cancer facts and figures 4th edition**. 4th edition. Atlanta: American Cancer Society, 2018. p. 73.

ANDRADE, Ana Laura M. B. et al. Anaphylactic reaction to galactose-derived oligosaccharide residues from lactose used as a drug excipient. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 29, p. 207-10, 2018.

ARAUJO, Ana Carolina F.; BORIN, Maria de F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Med**, v. 49, n. 4, p. 267-78, 2012.

BARRY, Elly et al. Navigating the regulatory landscape to develop pediatric oncology drugs: expert opinion recommendations. **Pediatric Drugs**, v. 23, n. 4, p. 381-394, 2021.

BARTELINK, Imke H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.

BELAYNEH, Anteneh; TADESE, Ebisa; MOLLA, Fantahun. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. **International Journal of General Medicine**, p. 1051-1066, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 572, de 5 de abril de 2002. Dispõe sobre os medicamentos contendo o excipiente corante de tartrazina (amarelo FD&C nº 5). **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 76, p. 38, 22 abr. 2002.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 34, de 7 de agosto de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos. **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 151, p. 41-44, 10 ago. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 768, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 234, p. 166, 14 dez. 2022a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IN nº 200, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece as substâncias, classes terapêuticas e listas de controle que necessitam de frases de alerta quando presentes em medicamentos, sejam como princípio ativo ou excipiente, e suas respectivas frases. **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 234, p. 149, 14 dez. 2022b.

BRASIL. **Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990**. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Diário oficial da União: seção 1, n. 135, col. 2, p. 13563-13577, 16 jul. 1990.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CAMPBELL, Myriam et al. **ALL IC-BFM 2009**. 2009. Disponível em: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

CLINICAL PHARMACOLOGY: base de dados. 2023. Disponível em: https://www.clinicalkey.com/pharmacology/login. Acesso em: 13 jan. 2023.

DAUB, Josephine T. et al. A systematic analysis of genetic interactions and their underlying biology in childhood cancer. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2021.

DOMINICI, Simona et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. **Foods**, v. 11, n. 10, p. 1486, 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use**. Version 1, rev. 2. London: EMA/CHMP/QWP, 2013. p. 24. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668)**. Rev. 2. London: EMA/CHMP, 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en-1.pdf. Acesso em: 3 fev. 2023.

FERLAY, Jacques et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today. Acesso em: 12 jan. 2023.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Pediatric information incorporated into human prescription drug and biological product labeling: guidance for industry. 2019. 15 p. Disponível em: https://www.fda.gov/media/84949/download. Acesso em: 15 nov. 2022.

GRUPO COOPERATIVO BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DA LLA NA INFÂNCIA (GBTLI). **GBTLI LLA-99**. 1999.

HALL, C. M.; MILLIGAN, D. W. A.; BERRINGTON, J. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 89, n. 2, p. F184-F184, 2004.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HUNGER, Stephen P.; MULLIGHAN, Charles G. Acute lymphoblastic leukemia in children. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1541-1552, 2015.

INABA, Hiroto; GREAVES, Mel; MULLIGHAN, Charles G. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1943-1955, 2013.

INABA, Hiroto; MULLIGHAN, Charles G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**, v. 105, n. 11, p. 2524, 2020.

IONOVA, Yelena; WILSON, Leslie. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. **PLoS One**, v. 15, n. 6, p. e0235076, 2020.

JOHANNESSON, Jenny et al. Manipulations and age-appropriateness of oral medications in pediatric oncology patients in Sweden: Need for personalized dosage forms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112576, 2022.

JOHNSON, Trevor N. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, v. 192, n. 1, p. 37-48, 2003.

KAPLAN, Warren et al. Cancer. *In*: KAPLAN, Warren et al. Priority medicines for Europe and the World – 2013 update, 2013. **World Health Organisation**, 2013a. p. 94-99. Disponível em: http://bastion.wum.edu.pl/wp-content/uploads/2013/12/WHO-report-on-priority-medicines-for-Europe-and-the-World-2013.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

KAPLAN, Warren et al. Priority medicines for children. *In*: KAPLAN, Warren et al. Priority medicines for Europe and the World – 2013 update, 2013b. **World Health Organisation**, 2013. p. 169-173. Disponível em: http://bastion.wum.edu.pl/wp-content/uploads/2013/12/WHO-report-on-priority-medicines-for-Europe-and-the-World-2013.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

KEARNS, Gregory L. et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 12, p. 1157-1167, 2003.

KUMAR, Ashir et al. Sweeteners, dyes, and other excipients in vitamin and mineral preparations. **Clinical pediatrics**, v. 35, n. 9, p. 443-450, 1996.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins Patologia Básica**. Tradução Tatiana Ferreira Robaina et al. 10. Ed. Rio de Janeiro: GEN, 2018. *E-book*. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895/. Acesso em: 26 dez. 2022.

LAETSCH, Theodore W. et al. Opportunities and challenges in drug development for pediatric cancers. **Cancer discovery**, v. 11, n. 3, p. 545-559, 2021.

LASS, Jana et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. **BMC pediatrics**, v. 12, p. 1-11, 2012.

LIM, Mir et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. Cancer Medicine, v. 9, n. 18, p. 6658-6666, 2020.

LOFTSSON, Thorsteinn. Excipient pharmacokinetics and profiling. **International journal of pharmaceutics**, v. 480, n. 1-2, p. 48-54, 2015.

LORTET-TIEULENT, Joannie et al. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 11, p. 3029-3036, 2020.

LUDWIG, W. D. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemia. **Leukemia**, v. 9, n. 10, p. 1783-1786, 1995.

NELLIS, Georgi et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. Archives of Disease in Childhood, v. 100, n. 7, p. 694-699, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). CureAll Framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer: Increasing Access, Advancing Quality, Saving Lives. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.

ÖZDEMIR, Zeynep Canan et al. Assessment of Hematological Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Receiving Treatment with ALL IC-BFM 2009 Protocol. **Open Access Library Journal**, v. 4, n. 08, p. 1, 2017.

PATEL, Rahul; BARKER, James; ELSHAER, Amr. Pharmaceutical excipients and drug metabolism: a mini-review. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 8224, 2020.

PAWAR, Shiwaji; KUMAR, Ashir. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. **Pediatric Drugs**, v. 4, p. 371-379, 2002.

PIETERS, Rob et al. **Interfant-06**. Version 16b, 2016. Disponível em: https://www.skion.nl/workspace/uploads/Interfant-06_version16b_1aug2016_stop-Rand_METC.pdf. Acesso em: 29 dez. 2022.

PIETERS, Rob et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2246-2256, 2019.

PIFFERI, Giorgio; RESTANI, Patrizia. The safety of pharmaceutical excipients. **Il Farmaco**, v. 58, n. 8, p. 541-550, 2003.

PUI, Ching-Hon; CAMPANA, Dario; EVANS, William E. Childhood acute lymphoblastic leukaemia–current status and future perspectives. **The lancet oncology**, v. 2, n. 10, p. 597-607, 2001.

PUI, Ching-Hon; ROBISON, Leslie L.; LOOK, A. Thomas. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**, v. 371, n. 9617, p. 1030-1043, 2008.

RAMÍREZ, C. Cañete et al. Formulación magistral y excipientes en pediatría. **El Farmacéutico Hospitales**, n. 213, p. 22-28, 2018.

RAYAPROLU, Bindhu Madhavi; STRAWSER, Jonathan J.; ANYARAMBHATLA, Gopal. Excipients in parenteral formulations: selection considerations and effective utilization with small molecules and biologics. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 44, n. 10, p. 1565-1571, 2018.

RIBEIRO, Raul C. Leucemia Linfoide da Criança e do Adolescente. *In*: ZAGO, Marco Antônio et al. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 391-401.

RIPPERGER, Tim et al. Childhood cancer predisposition syndromes—a concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. **American journal of medical genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 1017-1037, 2017.

ROUAZ, Khadija et al. Excipients in the paediatric population: A review. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 387, 2021.

RUGGIERO, Antonio et al. Neonatal pharmacology and clinical implications. **Drugs in Context**, v. 8, p. 1-9, 2019.

RUSZ, Carmen-Maria et al. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. International journal of environmental research and public health, v. 18, n. 19, p. 10447, 2021.

SANTORO, Angelica et al. Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. **Acta bio-medica**, v. 90, n. Suppl 3, p. 91-93, 2019.

SENA, Laís Cristina S. et al. Excipientes farmacêuticos e seu risco à saúde: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014.

SHAH, Ankita V.; SERAJUDDIN, Abu TM; MANGIONE, Robert A. Making all medications gluten free. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 5, p. 1263-1268, 2018.

SHESKEY, Paul J.; COOK, Walter G.; CABLE, Colin G. **Handbook of Pharmacceutical Excipients**. 8th ed. London: Pharmaceutical Press and Washington, DC: American Pharmacists Association, 2017.

SMITH, Malcolm A. et al. Leukemia. *In*: RIES, Lynn A. Gloeckler (Ed.) et al. **Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995**. Bethesda: National Cancer Institute, 1999. p. 17-34

SOUZA, Alcidésio et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. **European journal of pediatrics**, v. 173, p. 935-945, 2014.

SRIDHARAN, Kannan et al. Possible effects of excipients used in the parenteral drugs administered in critically ill adults, children, and neonates. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 19, n. 12, p. 1625-1640, 2020.

STELIAROVA-FOUCHER, Eva et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 6, p. 719-731, 2017.

STEPHANOS, Kathleen; DUBBS, Sarah B. Pediatric Hematologic and Oncologic Emergencies. **Emergency Medicine Clinics**, v. 39, n. 3, p. 555-571, 2021.

STIDL, Reinhard et al. Polyethylene glycol exposure with antihemophilic factor (recombinant), PEGylated (rurioctocog alfa pegol) and other therapies indicated for the pediatric population: history and safety. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 3, p. 75, 2018.

STRATTON, Michael R.; CAMPBELL, Peter J.; FUTREAL, P. Andrew. The cancer genome. **Nature**, v. 458, n. 7239, p. 719-724, 2009.

STUTTERHEIM, Janine et al. Clinical implications of minimal residual disease detection in infants with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-06 protocol. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 6, p. 652, 2021.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SWERDLOW, Steven H. et al. **World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: IARC, 2008.

TAN, David Cheng Thiam et al. Pediatric formulation development–Challenges of today and strategies for tomorrow: Summary report from M− CERSI workshop 2019. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 164, p. 54-65, 2021.

TESSMANN, Luiza et al. Partição de Comprimidos Antineoplásicos Utilizados no Tratamento de Leucemias Agudas em Crianças e Adolescentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 2, 2020.

URSINO, Maria Grazia et al. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 60, n. 1, p. 93-105, 2011.

VALEUR, Kristine Svinning; HOLST, Helle; ALLEGAERT, Karel. Excipients in neonatal medicinal products: Never prescribed, commonly administered. **Pharmaceutical Medicine**, v. 32, p. 251-258, 2018.

VALLET, Thibault et al. Medicines acceptability in hospitalized children: an ongoing need for age-appropriate formulations. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 766, 2020.

VENTURINI DÍAZ, Mónica et al. New Challenges in Drug Allergy: the Resurgence of Excipients. **Current Treatment Options in Allergy**, v. 9, n. 3, p. 273-291, 2022.

VOGELSTEIN, Bert et al. Cancer genome landscapes. **Science**, v. 339, n. 6127, p. 1546-1558, 2013.

WELLSTEIN, Anton. Princípios gerais da farmacoterapia do câncer. *In*: BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p. 1425-1431.

YOCHANA, Srivari et al. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. **Chim Oggi/Chemistry Today**, v. 30, n. 5, p. 56-61, 2012.

ZAHM, Shelia H.; DEVESA, Susan S. Childhood cancer: overview of incidence trends and environmental carcinogens. **Environmental Health Perspectives**, v. 103, n. suppl 6, p. 177-184, 1995.

ZAWITKOWSKA, Joanna et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.