



Rafael Carnavale Detogni

**Medicamentos com excipiente Alcoólico
administrados a neonatos no
sistema de saúde brasileiro**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) do Departamento de Psicologia da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Thomas Eichenberg Krahe

Rio de Janeiro,
Fevereiro de 2022



Rafael Carnavale Detogni

**Medicamentos com excipiente Alcoólico
administrados a neonatos no
sistema de saúde brasileiro**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

Prof. Thomas Eichenberg Krahe

Orientador

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

Prof. Jesus Landeira Fernandez

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

Prof. André Luiz Nunes Freitas

UERJ

Rio de Janeiro, 21 de fevereiro de 2022.

Todos os direitos reservados. A reprodução, total ou parcial, do trabalho é proibida sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Rafael Carnavale Detogni

Graduou-se em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro em 2019. Obteve grau de Mestre em Psicologia Clínica pela PUC-Rio, em 2022.

Ficha Catalográfica

Detogni, Rafael Carnavale

Medicamentos com excipiente alcoólico administrados a neonatos no sistema de saúde brasileiro / Rafael Carnavale Detogni ; orientador: Thomas Eichenberg Krahe. – 2022.

100 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Psicologia, 2022.

Inclui bibliografia

1. Psicologia – Teses. 2. Recém-nascido. 3. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 4. Drogas. 5. Excipientes alcoólicos. 6. Brasil. I. Krahe, Thomas Eichenberg. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Psicologia. III. Título.

CDD: 150

Dedico este trabalho a minha família, minha namorada e meus amigos, pelo apoio e companheirismo durante cada momento dessa jornada.

Agradecimentos

Ao meu orientador Thomas Krahe pelo estímulo e parceria para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À PUC-Rio, pelos auxílios concedidos, sem os quais o trabalho não poderia ser realizado.

Aos meus pais por todo amor e carinho.

A minha namorada por todo amor e dedicação.

A Yury Lages por toda atenção e ajuda.

Aos professores que participaram da Comissão examinadora.

A todos os professores e funcionários do departamento pelos ensinamentos e pela ajuda.

A todos amigos e familiares pelo amor, atenção, carinho e apoio.

Resumo

Detogni, Rafael Carnavale; Krahe, Thomas Eichenberg. **Medicamentos com excipiente alcoólico administrados a neonatos no serviço hospitalar brasileiro**. Rio de Janeiro, 2022. 100p. Dissertação de Mestrado- Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Diversas drogas administradas em neonatos possuem excipientes alcoólicos como etanol, álcool benzílico e propilenoglicol, que são potencialmente perigosos para o desenvolvimento do recém-nascido, principalmente se apresentarem fatores agravantes como prematuridade e baixo peso ao nascer. Foram selecionados estudos que utilizaram drogas com excipientes alcoólicos em neonatos em serviço hospitalar brasileiro. A lista de medicamentos contendo excipientes alcoólicos foi extraída da regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram coletados dados relacionados à dose do medicamento, período de administração, número de recém-nascidos expostos, hospital responsável pela pesquisa e se esses bebês são a termo ou pré-termo.

Palavras-chave

Recém-nascido; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; Drogas; Excipientes alcoólicos; Brasil.

Abstract

Detogni, Rafael Carnavale; Krahe, Thomas Eichenberg (Advisor). **Medications with alcoholic excipients administered to neonates in the brazilian health system**. Rio de Janeiro, 2022. 100p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Several drugs administered to neonates have alcoholic excipients such as ethanol, benzyl alcohol and propylene glycol, which are potentially dangerous for the development of the newborn, especially if they present aggravating factors such as prematurity and low birth weight. Studies that used drugs with alcoholic excipients in neonates in the brazilian health system were selected. The list of drugs containing alcoholic excipients was extracted from the regulations of the National Health Surveillance Agency (ANVISA). Data related to the drug dose, period of administration, number of newborns exposed, hospital responsible for the research and whether these babies are term or preterm were collected.

Keywords

Newborn; Neonatal Intensive Care Unit; Drugs; Alcoholic excipients; Brazil.

Sumário

1.Introdução	12
2.Deficiências neuropsicológicas causadas pela exposição ao álcool durante a gravidez	14
2.1. Memória de trabalho	15
2.2. Linguagem	16
2.3. Funções Executivas	16
2.4. Diagnóstico do TEAF	17
2.5. Epidemiologia do TEAF	18
2.6. Tratamento medicamentoso	19
3. Objetivo	21
4. Método	22
5. Excipientes alcoólicos administrados a neonatos	24
5.1. Problemas relacionados à exposição a Álcool Benzílico, Propilenoglicol e Etanol	25
5.2. “Gasping Syndrome” ou Síndrome da Respiração Ofegante	27
5.3. Hiperosmolaridade	27
5.4. Etanol e seus efeitos no Sistema Nervoso Central	28
5.5. Medicamentos com excipiente alcoólico administrados em neonatos no sistema de saúde brasileiro	29
5.6. Neonatos pré-termo, quais riscos eles correm ?	32
5.7. Cuidados com bebês pré-termo	32
5.8. Regulação de excipientes alcoólicos em medicamentos neonatais ..	34
5.9. Farmacoterapia na clínica neonatal	34
5.10. O uso de medicamentos “off-label” e não licenciados na clínica neonatal	35
5.11. Definição de dosagem para medicamentos neonatais	36
5.12. Desenvolvimento de medicamentos neonatais	37
5.13. Filmes orodispersíveis e mini comprimidos	37

5.14. Excipientes potencialmente prejudiciais em medicamentos neonatais.....	38
6. Resultados	40
7. Discussão	41
8. Conclusão	42
9. Referências	43
10. Anexo I - Artigo.....	72
11. Anexo II - Material Suplementar.....	99

Lista de Figuras

Figura 1. Estratégia de busca na base de dados..... 22

Figura 2. Itens para revisões sistemáticas e meta-análises... 23

Figura 3. Número de vezes que cada droga foi
identificada nos artigos..... 30

Figura 4. Tabela com os dados da pesquisa..... 42

Lista de abreviaturas e siglas

TEAF	Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal
SAF	Síndrome Alcoólica Fetal
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
CELF-4	Clinical Evaluation of Language Fundamentals
TWEAK	Tolerance, Worried, Eye-opener, Amnesia, K-Cut Down
T-ACE	Tolerance, Annoyance, Cut down, Eye opener
SNC	Sistema nervosa central
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drugs Administration
EMA	European Medicines Agency
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
IgA	Imunoglobulina A
ODF	Filmes orodispersíveis

1. Introdução

O consumo de álcool durante a gravidez pode gerar diversos problemas no desenvolvimento do feto, entre eles aqueles englobados pelo Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (TEAF) (Wilhoit, Scott & Simecka, 2017). TEAF é um termo “guarda-chuva”, que abrange síndromes como a Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e a Síndrome Alcoólica Fetal Parcial, caracterizadas por anormalidades no desenvolvimento do cérebro, gerando déficits na cognição, funções executivas, memória, visão e habilidades motoras (Wozniak, Riley & Charness, 2019), sendo o TEAF a principal causa de deficiência intelectual, exceto por causas hereditárias (Denny, Coles & Blitz, 2017).

A exposição pré-natal ao álcool causa diversos efeitos deletérios, como a indução de doenças coronárias (Chen et al., 2021), maior disposição a convulsões (Cho et al., 2020), além de ser um fator de risco a dependência alcoólica e problemas relacionados ao uso de álcool durante a juventude (Baer et al., 2015). A SAF, doença mais grave no espectro do TEAF, possui uma característica que a diferencia das demais: ela causa dismorfologias faciais e cerebrais (Lipinski et al., 2012).

Os prejuízos são os mais diversos. Estudos em modelos animais apontam para o aumento do risco de desenvolvimento de microcefalia (Kelly, Pierce e West, 1987), produção de problemas comportamentais e de aprendizagem (Thomas, Garrison e O’Neil, 2004). Outros problemas são encontrados na literatura, tais como: problemas de sucção (Barron, Kelly & Riley, 1991), déficits de inibição (Barron & Riley, 1990), neurogênese hipocampal interrompida (Hamilton et al., 2011) e vascularização cerebral afetada.

Dados epidemiológicos recentes mostram que a exposição ao álcool durante a gravidez é mais comum do que se espera e afeta países com formações culturais diferentes, destaque principalmente para Brasil, Croácia, Itália e África do Sul (Popova et al., 2017). Entre estes países, a

África do Sul possui resultados alarmantes, tendo enorme incidência do TEAF (Lange et al., 2017). O Brasil também apresenta números preocupantes ligados ao transtorno, tendo destaque para o alto índice de SAF (Roozen et al., 2016).

Para além do período gestacional, o álcool também pode gerar déficits no desenvolvimento durante período neonatal (Goodlett, Horn & Zhou, 2005), e a porta de entrada deste composto pode ser outra: os medicamentos com excipientes alcoólicos administrados em UTIs Neonatais (de Souza et al., 2016). Entre estes excipientes tóxicos estão o etanol, o álcool benzílico e o propilenoglicol (Valeur et al., 2018).

Outros possíveis agravantes relacionados à exposição a excipientes tóxicos estão o tempo de exposição do neonato à droga (Wagnet et al., 1998), a dosagem do medicamento, que muitas vezes é excedida (Gaíva & Souza, 2015), peso do recém-nascido (Doberczak et al., 1987) e se o bebê é termo ou pré-termo (Wilbaux et al., 2016). A importância de se entender se o bebê é termo ou pré-termo está no fato de que a prematuridade por si só ocasiona atrasos no desenvolvimento (Kerstjens et al., 2012).

2. Deficiências neuropsicológicas causadas pela exposição ao álcool durante a gravidez

Estudar a ingestão alcoólica durante a gravidez leva-nos a questionar as possíveis deficiências neuropsicológicas produzidas nas crianças diagnosticadas com alguma síndrome ligada ao TEAF. É comum observar prejuízos com relação à inibição, compreensão de instruções, problemas de memória, processamento visuoespacial, linguagem e percepção social (Rasmussen et al., 2013).

O déficit intelectual (alterações no QI) também é um dos grandes temas no estudo do TEAF e exposição pré-natal ao álcool. Doyle e colaboradores (2019) afirmam que a relação entre baixo QI e prejuízos em funções adaptativas é mais comum em grupos de crianças expostas ao álcool durante o desenvolvimento, principalmente em habilidades relacionadas à comunicação.

Testes apontam para dificuldades em aprendizagem verbal e comportamental, o que pode ser um ponto de diferenciação em crianças com TEAF e outras categorias de transtorno, visto que elas conseguem reter e codificar as informações, desde que estratégias como a exposição repetida ao material verbal sejam feitas (Vaurio, Riley & Mattson, 2011).

As funções executivas são uma área bastante afetada pelos Transtornos do Espectro Alcolóico Fetal. Diversos estudos apontam para os prejuízos no progresso destas funções. Destaques para problemas em troca de tarefas, memória de trabalho e controle inibitório (Khoury, Milligan & Girard, 2015). Déficits nas funções executivas mostram-se discrepantes, até quando comparados com crianças diagnosticadas com TDAH (Khoury & Milligan, 2019). Deve-se considerar que muitos destes déficits são observados em crianças de até 6 anos, fase importante devido ao momento de alfabetização e funcionamento adaptativo (Fuglestad et al., 2014).

Por consequência a esses problemas, busca-se uma solução, algo que tentará reduzir estes efeitos deletérios. Segundo Nash et al. (2014), grupos de crianças diagnosticadas com TEAF que iniciaram tratamento neuropsicológico apresentaram melhorias na regulação emocional e comportamental, ou seja, um

tratamento que visa trabalhar as habilidades de autorregulação é essencial para essas crianças.

O tratamento medicamentoso também vai avançando gradualmente. Ainda não existem medicamentos específicos para crianças com TEAF, entretanto, medicamentos para outros transtornos têm apresentado bons resultados, por exemplo, a Atomoxetina, que é usada em crianças com TDAH (Murawski et al., 2015).

A Atomoxetina funciona como inibidor seletivo do transporte de noraepinefrina, aliviando, assim, os déficits de atenção e hiperatividade. Supõe-se que a Atomoxetina induza o aumento de catecolaminas no Córtex Pré-frontal, área com funções ligadas à atenção e memória (Bymaster et al., 2002).

2.1. Memória de trabalho

A memória de trabalho está ligada à capacidade de armazenamento temporário e manipulação de informações para a atividade de tarefas cognitivas, como compreensão, aprendizagem e linguagem (Baddeley, 1992).

Um dos testes utilizados para medir a memória de trabalho é o WISC-III. Crianças as quais as mães consumiram álcool durante a gravidez demonstraram déficits consideráveis no subteste de dígitos (mede a memória de trabalho fonológica) (Rasmussen, 2005). Grande parte das deficiências cognitivas presentes nas síndromes do Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal pode acontecer devido à insuficiência na capacidade de manter e manipular informações na memória de trabalho (Kodituwakku et al., 1995).

Malisza e colaboradores (2005) observaram, em exames de ressonância magnética funcional, inadequações em padrões de ativação do Córtex Pré-frontal (uma das áreas responsáveis pela memória) em grupos de crianças e adultos diagnosticados com TEAF. Outra pesquisa realizada com ressonância magnética reafirma a conclusão de Malisza, apontando para o fato de que a região frontal média e superior esquerda pode ser especificamente afetada em crianças expostas ao álcool (Norman et al., 2013).

Algo que pode melhorar as condições da memória de trabalho em crianças com diversas síndromes é o treinamento de ensaio (*rehearsal training*), visto que ele foi efetivo em aumentar a memória de dígitos em crianças com TEAF e Síndrome de Down (Comblain, 1994; Loomes et al., 2008).

2.2. Linguagem

Segundo Petter (2002), a linguagem é a matéria do pensamento e o veículo da comunicação social. Consequentemente, é por meio dela que a criança aprende valores, crenças, regras e cultura (Borges & Salomão, 2003).

Observa-se que crianças com TEAF tendem a se atrasar na aprendizagem, compreensão e desenvolvimento da linguagem e da fala, consequentemente, afligindo a interação interpessoal e a qualidade da socialização (Wyper & Rasmussen, 2011).

Proven, Ens e Beaudin (2014) avaliaram crianças e adolescentes com TEAF a partir da ferramenta CELF-4 e concluíram que as pontuações apontaram para severos déficits na comunicação e atrasos graves na linguagem. Dificuldades no acesso ao vocabulário, morfologia, sintaxe, gramática, oralidade, narrativa, fala e comunicação são vistas em crianças no espectro alcoólico fetal (Vega-Rodríguez, Garayzabal-Heinze & Moraleda-Sepúlveda, 2020).

2.3. Funções Executivas

As funções executivas são aquelas de alto nível ligadas a processos cognitivos, como a própria memória de trabalho, flexibilidade (trocar a atenção entre duas ou mais alternativas), aplicação de estratégias e resolução de problemas (Gilbert & Burgess, 2008).

As crianças com TEAF apresentam dificuldades em testes que medem funções executivas, regulação emocional e comportamental, e demonstraram desempenho cognitivo ligeiramente abaixo da média (Gross et al., 2014).

Visto a alta gama de déficits causados pelo TEAF, é importante desenvolver ferramentas que ajudem essas crianças a superar as dificuldades impostas pela sua condição. Kalberg e Buckley (2007) definiram cinco

ferramentas possíveis: primeiramente, a estrutura de ensino sistemático, mostrando a importância de um plano de ensino que incluirá o desenvolvimento de estratégias e objetivos; a estrutura visual, que tornará o ambiente e a aprendizagem de tarefas previsíveis e visualmente claras; a estrutura ambiental, tornando um meio livre de distrações visuais e auditivas; a estrutura da tarefa, pois a estruturação de tarefas fornece um sistema claro e seguro para a criança; e, por fim, a terapia de controle cognitivo, sendo um processo de intervenção progressiva, que capacita a criança a entender seu estilo de aprendizagem.

2.4. Diagnóstico do TEAF

O diagnóstico de TEAF é um dos grandes desafios, visto que muitas vezes isto só ocorre durante a vida adulta. Uma das grandes adversidades é a falta de dados na coleta de informações, principalmente quando se passaram muitos anos da gravidez, e, devido ao tempo passado, outros fatores certamente impactarão o funcionamento da pessoa (Temple, Ives & Lindsay, 2015). Outro fator influente na questão do diagnóstico são as adversidades vividas ao longo da vida por este grupo de jovens, e, por isto, é bastante alto o número de jovens com diagnóstico tardio com comportamento criminal (encontram-se encarcerados) (Wyper & Pei, 2016).

O diagnóstico em crianças adotadas é desafiador, já que a falta de dados sobre o momento pré-natal é grande. Ainda assim, considera-se que o diagnóstico de TEAF nesses jovens pode ser de 10 a 15 vezes maior (Bakhireva et al., 2018). Chasnoff, Wells & King (2015) avaliaram que a taxa de diagnósticos “perdidos” em crianças adotadas (com histórico de exposição pré-natal ao álcool) chegaram a 80%, e mais de 6% de diagnósticos errados, o que, conseqüentemente, atrapalha em possíveis intervenções e tratamentos.

O subdiagnóstico do TEAF é um problema global. Conjectura-se que a prevalência mundial é muito mais alta do que a que temos, porém, a pouca confiabilidade nos relatos de consumo alcoólico e a ausência de biomarcadores sensíveis geram diagnósticos errados (Wozniak, Riley & Charness, 2019). Devido a isto, são propostas recomendações para o correto diagnóstico do TEAF, entre elas: triagem, encaminhamento e suporte, avaliação médica, avaliação das características faciais, aferimento do neurodesenvolvimento, nomenclatura e

critérios de análise, formação de uma equipe de diagnóstico, e, por fim, gestão e acompanhamento dos casos (Cook et al., 2016).

O fato de não existir um questionário padronizado globalmente ou outra ferramenta convencionada, leva, conseqüentemente, à inconsistência e diagnósticos equivocados, gerando lacunas que só podem ser cobertas com a medição e avaliação da exposição pré-natal ao álcool (Brown et al., 2018).

Como visto anteriormente, entre as soluções está a elaboração de questionários padronizados, como o do Lililwan Project (Austrália), que foi idealizado por pediatras e baseado em revisões de literatura sobre o TEAF. As principais funções deste questionário são reunir informações demográficas, socioculturais e biomédicas (Fitzpatrick et al., 2013). Outros questionários são utilizados para avaliar o consumo de álcool durante a gravidez e rastrear os riscos a que estão expostos os neonatos. Exemplos destes questionários são o TWEAK e o T-ACE (Koren et al., 2003).

2.5. Epidemiologia do TEAF

A prevalência mundial de TEAF é estimada em 7,7 crianças a cada 1000 nascidas, sendo o continente europeu aquele com maior supremacia em números, em torno de 19,8 a cada 1000. Já o país com maior prevalência é a África do Sul, com o assustador número de 111 a cada 1000 (Lange et al., 2017). Uma pesquisa europeia avalia os dois pontos anteriores, ou seja, a epidemiologia de TEAF no leste europeu entre crianças adotadas. Dentre as 162 crianças avaliadas, 50% preencheram os critérios do TEAF, demonstrando que estes jovens estão em um sério grupo de risco (Colom et al., 2021).

Nas Américas, um país com bastantes pesquisas recentes relacionadas ao TEAF é o Canadá, onde a prevalência foi estimada em 18,1 a cada 1000 crianças. Entretanto, uma abordagem menos conservadora aponta para 29,3 a cada 1000 (Popova et al., 2019). Essa pesquisa mostra que os números relacionados ao TEAF não são altas apenas em países subdesenvolvidos.

No Brasil, estima-se que entre 1500 a 6000 crianças nascem com SAF todos os anos. Levando-se em consideração a população total do País hoje em dia, supõe-se que a prevalência seria de 95.337 a 380.000, e, considerando todos os

transtornos ligados ao TEAF, calcula-se que entre 1.900.000 a 9.500.000 crianças podem ter este diagnóstico (Rocha et al., 2020). Retomando a questão de crianças adotadas, um estudo recente feito em um orfanato brasileiro mostra que entre 94 crianças, 17% foram diagnosticadas dentro do Transtorno do Espectro Alcoólico Fetal (Stromland et al., 2015).

Assim como visto em parágrafo anterior, o país com maior prevalência do TEAF é a África do Sul. Isto pode acontecer por um fator cultural, pois, durante o período em que o país foi colônia, os trabalhadores tinham parte de seus pagamentos em bebida alcoólica, cultura também utilizada durante o período do Apartheid (London, Sanders & Water Naude cit. por Olivier, Curfs & Viljoen, 2016). Um estudo conduzido na zona rural da África do Sul, onde os níveis socioeconômicos e de estudo são mais baixos, apresentou maiores números de transtornos associados ao TEAF, tendo a SAF ocorrido em 93-128 crianças a cada 1000, a SAF parcial em 58-86, e o diagnóstico total de TEAF entre 182-259 jovens a cada 1000 (May et al., 2016).

Devido aos estereótipos apresentados nas províncias da África do Sul, pesquisas foram feitas no sentido de conscientização e prevenção do transtorno. Outro motivo das causas do desenvolvimento do transtorno é o desconhecimento materno sobre os malefícios do consumo de álcool durante o período gestacional. Chersich e colaboradores (2012) mostraram que após períodos de intervenção para a conscientização dessas mães, os números caíram de 8,9% para 5,7%.

É significativo apontar para dados que associam a prevalência de TEAF e comorbidades relacionadas ao transtorno. Mais de 428 condições foram associadas como comorbidades ligadas ao TEAF, dentre elas, as mais predominantes foram aquelas associadas a malformações congênitas, deformidades, anomalias cromossômicas e transtornos mentais (Popova et al., 2016).

2.6. Tratamento medicamentoso

No capítulo sobre deficiências neuropsicológicas, vimos que a Atomoxetina é um dos medicamentos que estão em pesquisa para o tratamento do

TEAF. O tratamento medicamentoso do TEAF ainda se baseia na utilização de drogas indicadas para outros transtornos, e que, conseqüentemente, atuarão sobre sintomas específicos do TEAF.

Entre os medicamentos utilizados estão estimulantes (ligados ao TDAH), como a Ritalina (Metilfenidato), Adderall (Anfetamina/Dextroanfetamina) e Vyvanse (Lisdexanfetamina), e um antipsicótico muito utilizado para o tratamento de Transtorno Desafiador Opositivo, a Risperidona (Ozsarfati & Koren, 2015).

Outros sintomas tendem a ser reduzidos com diferentes medicações: a inflexibilidade cognitiva é geralmente tratada com antipsicóticos atípicos e Aripiprazol, Lurasidona e Quetiapina; a desregulação emocional comumente é tratada com estabilizadores do humor, como Ácido Valpróico, Buspirona e Lamotrigina (Mela et al., 2020).

Barron et al. (2016) apontam para tentativas farmacológicas de reduzir os efeitos deletérios do consumo de álcool pré-natal. Quatro pontos são apontados pelos pesquisadores como alvo de tratamento: reduzir a atividade glutamatérgica, diminuir o estresse oxidativo no cérebro em desenvolvimento, suplementação com colina (ou agonistas colinérgicos) e o tratamento de sintomas tardios (assim como visto nos parágrafos anteriores).

3. Objetivo

Para além da exposição pré-natal ao álcool, também existe o perigo da exposição durante o período neonatal. Enquanto a exposição pré-natal se dá pelo consumo de bebidas alcoólicas por parte das mães, a neonatal pode ocorrer a partir de excipientes medicamentosos. Há efeitos deletérios nos dois momentos. Com essa informação em mente, tivemos como objetivo avaliar quais medicamentos com excipientes, como álcool benzílico, propilenoglicol e álcool etílico, são administrados aos neonatos no sistema de saúde brasileiro.

4. Método

Inicialmente, foram lidos artigos que citavam os medicamentos administrados em UTIs Neonatais. Posteriormente, avaliou-se no bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>) quais medicamentos possuem excipientes alcoólicos em sua composição. As buscas foram, então, realizadas no PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Embase (<https://www.embase.com>) e Web of Science (<https://www.webofscience.com>), bases de dados de artigos que relataram o uso desses medicamentos no sistema de saúde brasileiro (**Figura 1**). Foram incluídos medicamentos administrados via solução oral, intravenosa e dérmica. Os artigos encontrados foram selecionados ou excluídos a partir da declaração da ferramenta Prisma (**Figura 2**).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The following search strategy was used on Pubmed and slightly adapted to the other databases:

Pubmed 89 resultados

```
(neonatal OR neonato OR "recém-nascido*" OR neonate OR neonatus OR "newly born baby" OR "newly born child" OR "newly born infant" OR "infant*, newborn" OR "newborn infant*" OR newborn* OR neonate* OR NICU OR "terapia intensiva neonatal" OR "unidade de terapia intensiva neonatal" OR "UTI neonatal" OR "enfermagem neonatal" OR "Newborn Intensive Care Unit*" OR "Neonatal Intensive Care Unit*" OR "Newborn Intensive Care Units (NICU)" OR "Neonatal ICU*" OR "Newborn ICU*" OR "ICU*, Newborn" OR "Neonatal Intensive Care Unit*" OR "ICU*, Neonatal" OR "intensive care unit, newborn" OR "intensive care units, neonatal" OR "neo-natal intensive care unit" OR "neonatal intensive care department" OR "newborn intensive care department" OR "NICU* (neonatal)") AND (aciclovir OR acyclovir OR alprostadil OR amiodarona OR ancoron OR amiodarone OR beractanto claritomicina OR clarithromycin OR clindamicina OR clinagel OR clindamycin OR dexametasona OR bexeton OR cortidex OR decadron OR dexametrat OR dexamex OR dexamethasone OR diazepam OR fenitoína OR fenital OR phenytoin OR fenobarbital OR phenobarbital OR fitomenadiona OR vikatron OR "vita k" OR phytomenadione OR "heparina sódica" OR hepamax-s OR "sodium heparin" OR ibuprofeno OR alivium OR ibuprofen OR nistatina OR micostatin OR nystatin OR paracetamol OR dorfenol OR sulfametoxanol OR "bactrim f" OR sulfamethoxazole OR "ácido fólico" OR "folic acid" OR pirazinamida OR pyrazinamide OR sulfadiazine OR sulfadiazine) AND (brazil[tw] OR brasil[tw])
```

Textwords [tw] includes most fields that have text in them (but not Affiliation field or Author field)

Figura 1. Estratégia de busca na base de dados.

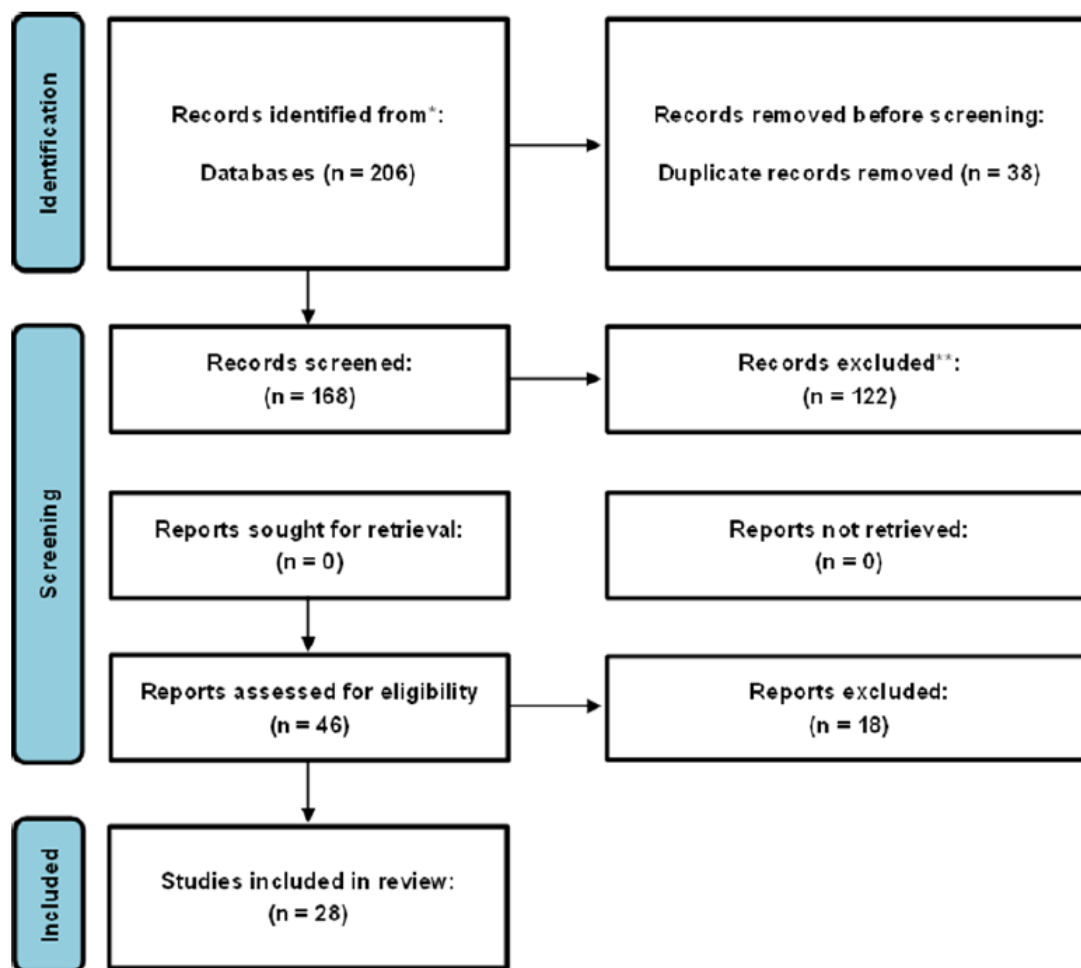


Figura 2. Prisma Statement, itens para revisões sistemáticas e meta-análises.

5. Excipientes alcoólicos administrados a neonatos

Algumas drogas administradas a recém-nascidos em UTIs neonatais possuem excipientes alcoólicos (Noerr, 2000) que serão danosos ao desenvolvimento do neonato. Entre os principais álcoois presentes em soluções medicamentosas estão o Propilenoglicol, o Álcool Benzílico e o Etanol (Sridharan et al., 2020).

O Álcool Benzílico pode ser usado tanto como solubilizante, como conservante; o Propilenoglicol é utilizado como solvente e umectante (Golightly et al., 2012); e o Etanol é usado como solvente e preservativo (Christiansen, 2015). Todos eles são considerados excipientes perigosos para a saúde do neonato, e, desta forma, é importante apontar para a necessidade do desenvolvimento de medicamentos sob medida para esta faixa de idade (Allegaert, Turner & Van Den Anker, 2015).

Agentes teratogênicos, como os álcoois citados acima, podem causar dano mitocondrial, vasoconstrição placentária e inibição de fatores necessários para o crescimento e desenvolvimento fetal, podendo ter como resultado a mais grave condição no espectro do TEAF, a SAF (Gupta, Gupta & Shirasaka, 2016). A exposição a este tipo de agentes pode causar uma extensa gama de anormalidades no Sistema Nervoso Central (SNC) e distúrbios do neurodesenvolvimento, entre eles aqueles relacionados ao TEAF (Roebuck, Mattson & Riley, 1998).

Mesmo com amplas pesquisas sobre o tema, ainda não foram definidas doses seguras destes excipientes a crianças, gerando insegurança na administração de medicamentos que os contenham em sua formulação (Marek & Kraft, 2014). A dosagem de medicamentos para a população infantil ainda é um dos grandes desafios da ciência farmacêutica, tendo um número relativamente pequeno de dosagens adequadas. Tecnologias atuais, como minicomprimidos, podem ser a solução para evitar essa categoria de erro (Trofimiuk, Wasilewska & Winnicka, 2019).

Os erros de dosagens de medicamentos (e, conseqüentemente, de seus excipientes) não são um problema apenas do sistema de saúde brasileiro. Shehab e colegas (2009) detectaram que neonatos que possuíam infusão contínua dos medicamentos receberam doses maiores daqueles que foram medicados

intermitentemente. Sendo assim, estes bebês receberam doses acima daquelas sobre as quais já foram relatadas toxicidades. Os limites de tolerância de administração destes excipientes são frequentemente ultrapassados, principalmente nos neonatos que são polimedicados (há um efeito cumulativo desses álcoois) (Valeur et al., 2018).

Por vezes, a quantidade é tão alta, que é possível detectar metabólitos de etanol na urina dos bebês, que indicam níveis de exposição relacionados a adultos (Stefanak et al., 2020).

5.1. Problemas relacionados à exposição a Álcool Benzílico, Propilenoglicol e Etanol

Em meados de 1982, a “Food and Drugs Administration” (FDA) autorizou hospitais e pediatras a descontinuarem soluções salinas intravenosas contendo álcool benzílico, tendo como causa a suspeita de síndrome da respiração ofegante e outros sintomas como depressão progressiva do SNC e hipoatividade, aumentando a dificuldade respiratória, acidose metabólica severa, insuficiência hepática e renal, hipotensão e colapso cardiovascular seguido de morte (Lovejoy, 1982).

Grande parte dos efeitos deletérios ocorre porque o álcool benzílico é oxidado a ácido benzoico, que é conjugado com glicina no fígado para formar ácido hipúrico, ou seja, o fígado imaturo do recém-nascido prematuro pode ter uma capacidade reduzida de metabolizar o álcool benzílico, o que, talvez, contribua para a toxicidade desta substância (Liston, 1983).

Menon e colegas (1984) investigaram os registros da UTI Neonatal do “St. Louis Children's Hospital” e chegaram à conclusão de que 19 dos 47 bebês com peso inferior a 1000 gramas internados no hospital viveram apenas um mês ou mais, e, contrastantemente, após a descontinuação do álcool benzílico, 32 das 48 crianças sobreviveram. Relatos apontam o álcool benzílico como a causa da deterioração neurológica e morte em bebês com baixíssimo peso ao nascer, ou seja, a toxicidade do álcool benzílico contribuiu significativamente para a mortalidade e a ocorrência de hemorragia intraventricular entre crianças com peso abaixo das 1000 gramas (Hiller et al., 1986).

O propilenoglicol, um álcool-diol, também é comumente usado como excipiente em medicamentos. Há registros com mais de 20 anos relatando os perigos de sua administração em crianças. Entre os efeitos tóxicos foram observados convulsões, colapso súbito, arritmia cardíaca e assistolia, dano hepático, dano renal, hemólise e hiperosmolaridade (isto em bebês com baixo peso ao nascer) (MacDonald et al., 1987; Lim, Poole & Pageler, 2014). Em bebês prematuros, foram observados sintomas parecidos devido a preparações multivitamínicas específicas, além de outros sintomas como surdez irreversível e irritação da pele (O'Donnell, Mertl & Kelly, 2016).

Um dos grandes perigos associados ao propilenoglicol se dá pelo fato de ele ser usado em diversos tipos de produtos farmacêuticos (loções, pomadas e cosméticos). Sua sobredosagem pode causar vários problemas, como depressão do Sistema Nervoso Central e acidose metabólica grave, sendo que a acidose ocorre devido ao aumento de concentrações de lactato e piruvato no organismo da criança (Glover & Reed, 1996).

Em crianças pode ocorrer um efeito acumulativo do excipiente no organismo. Chicella et al. (2002) observaram que em bebês com idades entre 1 mês e 15 meses o propilenoglicol acumulou-se significativamente em pacientes que receberam infusões contínuas de Lorazepam, que é uma das drogas que possui o propilenoglicol como um dos excipientes (nos Estados Unidos). Estudos clínicos apontam divergências quanto às elevações na coluna osmótica e na concentração de lactato. Enquanto Nelsen et al. (2008) afirmam que a acumulação do propilenoglicol não causou efeitos laboratoriais adversos (após 48 horas), Hansen e colaboradores (2015) asseguram que 8 pacientes (dentre 23) apresentaram elevações significativas na coluna osmótica e 2 apresentaram toxicidade clínica.

Por fim, o etanol, um dos excipientes deletérios, já esteve presente em mais de 700 preparações farmacêuticas líquidas durante a década de 1980, em concentrações que variavam de 0,3% a 68% (Pruitt, Anyan & Hill, 1984). Quantidades letais com relação à concentração foram constatadas em enxaguantes bucais, em 1994, e houve 2.937 chamadas relatadas por centros de controle de intoxicações nos Estados Unidos (EUA) relacionadas a bochechos contendo

etanol, uma incidência estimada de 168 exposições relatadas por 100.000 crianças (Shulman & Wells, 1997).

Atualmente, a dosagem aceita de medicamentos com etanol é bem mais baixa. Por exemplo, nos EUA a quantidade máxima de álcool permitida em medicamentos de venda livre é de 0,5% (em drogas administradas por via oral) para produtos usados em crianças menores de 6 anos (Nahata, 2009).

Entre os sintomas causados pela administração de drogas com etanol estão a depressão do SNC, hipoglicemia, acidose e anormalidades eletrolíticas. A hipoglicemia pode ser observada principalmente se houver período sem ingestão de alimentos (Zuccotti & Fabiano, 2011). Outros problemas relacionados ao etanol têm ligação com o seu metabólito, o acetaldeído, um subproduto altamente reativo e tóxico (Pandya et al., 2016).

5.2. “Gasping Syndrome” ou Síndrome da Respiração Ofegante

A Síndrome da Respiração Ofegante é uma das reações mais bem documentadas quando se fala de intoxicação por um excipiente medicamentoso (álcool benzílico). Ficar ofegante, a característica mais marcante da síndrome, e apneia podem ser resultados da estimulação de centros respiratórios específicos. A respiração ofegante ou apnêustica pode ser causada por lesão no centro apnêustico do tronco encefálico, localizado na ponte (cerebelo) (Gershanik et al., 2010).

Os bebês com síndrome de respiração ofegante apresentaram concentrações aumentadas de benzoato, que não foi efetivamente conjugado e removido, o que provavelmente contribuiu para a acidose metabólica (Warner, 1986). A maioria dos bebês apresenta este sintoma porque as vias envolvidas no metabolismo do álcool benzílico em bebês prematuros são imaturas, e os caminhos imaturos em combinação com a dose relativamente alta de álcool benzílico são considerados a causa da Síndrome de Respiração Ofegante (Hall, Milligan & Berrington, 2004).

5.3. Hiperosmolaridade

É uma das condições mais recorrentes quando se fala em toxicidade por propilenoglicol. A hiperosmolaridade pode resultar de diurese osmótica induzida

por hiperglicemia. Além da perda de água e desidratação grave (a desidratação progressiva afeta a função renal), o paciente também apresenta grandes déficits de sódio e potássio (Wachtel et al., 1991).

Para medicamentos administrados como soluções orais, a hiperosmolaridade teria um impacto direto na permeabilidade intestinal, ou seja, a propriedade das membranas do trato intestinal em permitir o tráfego de diferentes moléculas (delMoral-Sanchez et al., 2019).

5.4. Etanol e seus efeitos no Sistema Nervoso Central

Registros feitos da década de 1970 já mostram os efeitos da intoxicação por etanol em neonatos. O etanol é conhecido por ser um potente depressor do SNC, gerando depressão respiratória manifestada por respirações superficiais e depressão geral do SNC manifestada por letargia, tônus muscular enfraquecido e reflexos anormais. Além disso, pode-se esperar ver irritabilidade, nervosismo, apneia, instabilidade de temperatura e hipoglicemia (Cook, Shott & Andrews, 1975).

Pesquisas em modelos animais apresentam os diversos impactos causados no SNC relativos ao etanol em períodos de desenvolvimento dos filhotes. A exposição diária ao etanol durante o período neonatal em ratos resultou em déficits de aprendizagem, e sabe-se que a exposição excessiva ao álcool produz mudanças estruturais e neuroquímicas permanentes nas populações de células do SNC (Goodlett & Johnson, 1997). Heaton et al. (2003) observaram que a exposição alcoólica em ratinhos de laboratório tem um impacto maior conforme a idade neonatal (quanto mais novo, mais impacto), afetando fatores neurotróficos e gerando perda de células. Entretanto, ainda não foram elucidados os mecanismos que contribuem para esses problemas observados durante os primeiros dias de vida neonatal.

Além do córtex cerebral, outras áreas do SNC são afetadas pelo etanol, como o tronco encefálico e a medula espinhal, reduzindo significativamente a atividade do nervo hipoglosso (responsável pela inervação dos músculos associados à movimentação da língua) (Di Pasquale et al., 1995).

5.5. Medicações com excipiente alcoólico administrados em neonatos no sistema de saúde brasileiro

No bulário eletrônico da Anvisa foram encontradas 15 drogas administradas a neonatos, que continham excipiente alcoólico (Fenobarbital, Ibuprofeno, Fenitoína, Paracetamol, Clindamicina, Sulfadiazina, Ácido Fólico, Sulfametoxazol, Dexametasona, Nistatina, Pirazinamida, Diazepam, Aciclovir, Claritromicina e Amiodarona). Essas drogas foram encontradas em 28 artigos sobre o sistema hospitalar brasileiro, sendo as mais citadas o Fenobarbital e a Fenitoína (**Figura 3**).

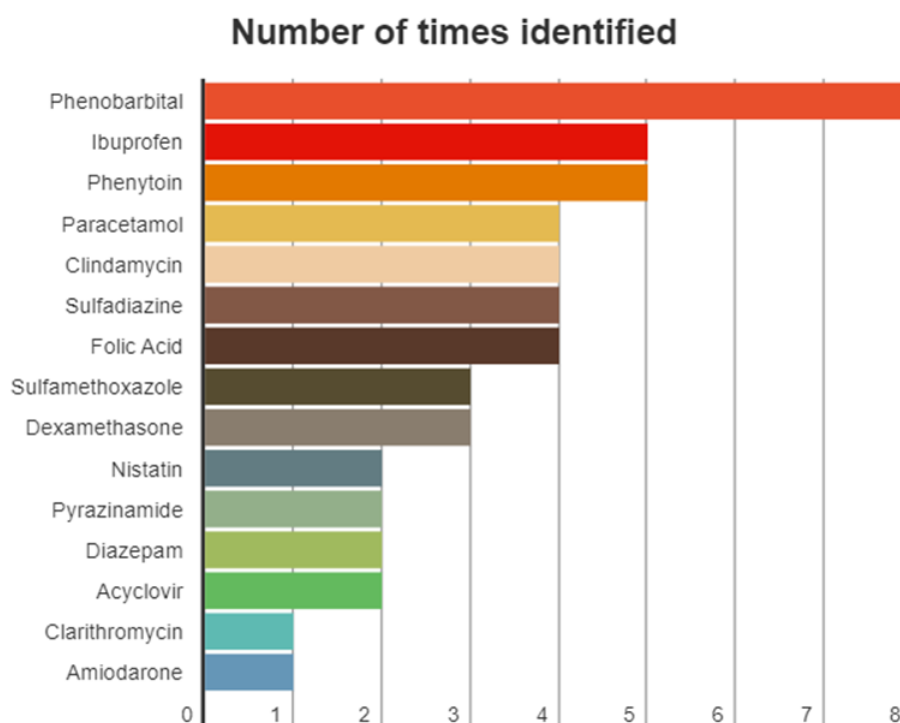


Figura 3. Número de vezes que cada droga foi identificada nos artigos.

Fenobarbital e Fenitoína são usados para controlar a epilepsia. Embora apresentem um bom efeito em curto prazo, esses medicamentos podem ser prejudiciais se usados em longo prazo, causando hiperatividade, problemas comportamentais, sedação, demência, síndrome cerebelar, encefalopatia, psicose, disfunção locomotora, hipercinesia, anemia megaloblástica, diminuição do nível de folato sérico, diminuição do conteúdo mineral ósseo, doença hepática,

deficiência de IgA, hiperplasia gengival e síndrome de hipersensibilidade semelhante ao lúpulo (Livanainen & Savolainen, 1983).

O corticosteroide Dexametasona também é frequentemente utilizado em recém-nascidos para combater vários estados de inflamação, muitos deles com sucesso. No entanto, a Dexametasona pode causar problemas de longo prazo e afetar os padrões de sono, humor e comportamento (Daniel et al., 2016).

O Ibuprofeno, por exemplo, é o anti-inflamatório não esteroidal mais utilizado para o tratamento de inflamações em crianças, porém foram recentemente observadas reações adversas ligadas à administração deste medicamento, como problemas gastrointestinais, que são raros, mas quando ocorrem geram lesões do trato digestivo superior e inferior, e, em alguns casos, de dano renal (de Martino et al., 2017).

O Paracetamol é o medicamento mais utilizado em crianças, no hospital e na comunidade. Na maioria dos países, ele está disponível tanto sem prescrição médica como medicamento prescrito (Star & Choonara, 2015). O grande problema deste medicamento se liga ao fato de ele ser amplamente prescrito, podendo gerar overdose ou erros de dosagem, problemas que podem levar o jovem à insuficiência hepática (Rajanayagam et al., 2015).

A Clindamicina é um antibiótico usado no combate a bactérias que atingem o trato respiratório, ossos e articulações. Raros casos de diarreia foram observados em crianças que tiveram a Clindamicina administrada para o tratamento de colite (Randolph & Morris, 1977).

A Sulfadiazina tem ação antimicrobiana, conseguindo eliminar fungos e bactérias. A utilização da Sulfadiazina é feita muitas vezes para o combate da toxoplasmose congênita, sendo um tratamento bem tolerado por maioria das crianças e com mais de 50 anos de eficácia comprovada (Schmidt et al., 2006; Petersen & Schmidt, 2003).

O Ácido Fólico faz parte da suplementação para gestantes e bebês, sendo associado ao melhor desenvolvimento motor entre as crianças (Wehby & Murray, 2007), redução da hiperplasia gengival causada pelo tratamento com Fenitoína

(Arya et al., 2011) e diminui os riscos de atrasos graves na linguagem (Roth et al., 2011).

O Sulfametoxazol é usado no tratamento de infecções microbianas, entretanto, possui alguns efeitos adversos quando administrados em crianças. Raramente apresenta reações cutâneas (1,4 a 7,4 eventos por 100 pessoas-ano), pode apresentar toxicidade hematológica e também raramente causa hepatotoxicidade (Karpman & Kurzrock, 2004).

A Nistatina é um antifúngico usado para o tratamento das infecções por *Candida*, tendo como formas de administração a suspensão oral, creme tópico e pastilha. A Nistatina também desempenha um papel importante na profilaxia da candidíase oral e sistêmica em recém-nascidos a termo e prematuros (Lyu et al., 2016), apesar de o Fluconazol ser indicado para as mesmas condições e apresentar maior eficácia e segurança (Ninane, 1994).

A Pirazinamida é um antibiótico indicado para o tratamento de tuberculose, sendo as recomendações para dosagens pediátricas baseadas em um pequeno número de estudos farmacocinéticos, poucos dos quais incluíram crianças menores de 2 anos (Thee et al., 2011). Arya e colaboradores (2008) apontam para o fato de que a dosagem de 30 mg/kg/dia atinge níveis muito maiores de concentração de Pirazinamida, portanto, a redução da sua dosagem é sugerida em crianças para a redução de custo, de efeitos colaterais e diminuição da toxicidade, sem comprometer sua eficácia.

O Diazepam é um benzodiazepínico usado para o tratamento de convulsões e para a sedação. Alguns estudos apontam para sua alta eficácia no controle de episódios convulsivos (Mahmoudian & Mohammadi, 2004; Knudsen, 1979), tendo raros relatos de efeitos adversos, como vômito (Badalaty et al., 1990).

O Aciclovir é um medicamento usado para o bloqueio da multiplicação de vírus, como o da Herpes e Varicela. A resposta clínica em pacientes infantis demonstra que o medicamento possui boas respostas no combate aos sintomas causados pelos vírus (O'Meara & Hillary, 1981) e poucos efeitos colaterais, como ureia/creatinina plasmática elevada e irritação na pele (Gould et al., 1982).

A Claritromicina é uma droga usada para combater infecções, principalmente em vias aéreas superiores e inferiores. Resultados de estudos clínicos mostram que a Claritromicina é altamente eficaz em sua função, entretanto pode apresentar alguns efeitos colaterais como problemas gastrointestinais, vômitos, dor abdominal, diarreia e reação de Jarisch-Herxheimer (Lee et al., 2008; Tea et al., 2012).

A Amiodarona é um antiarrítmico e vasodilatador que, assim como outros medicamentos citados nesta pesquisa, apresenta boa eficácia em sua função, ou seja, no tratamento de taquiarritmias. Entretanto, só é indicado para o tratamento de taquiarritmias que causem risco de vida a criança (Garson et al., 1984; Guccione, Paul & Garson, 1990).

5.6. Neonatos pré-termos, quais riscos eles correm ?

Pré-termo é o nome dado aos bebês que nascem de forma prematura, ou seja, quando o parto ocorre antes das 37 semanas de gestação (Chaudhari et al., 1991). Esses recém-nascidos experimentam mortalidade e morbidade consideráveis em comparação com bebês nascidos a termo (acima das 37 semanas), sendo as morbidades mais comuns as doenças respiratórias (síndrome do desconforto respiratório, taquipneia transitória do recém-nascido, pneumonia e hipertensão pulmonar), hipoglicemia, hipotermia, icterícia e infecções (Gouyon et al., 2012). Complicações pós-parto não são raras nessa faixa etária, como a hemorragia intraventricular, que continua sendo um problema significativo (Ward & Beachy, 2003).

A taxa de nascimentos prematuros nos EUA aumentou de 9% em 1981 para 12,8% em 2006, um aumento de quase 33%, a maioria dos quais foi causada por aumentos na proporção de prematuros tardios (ligados a cesáreas). Médicos e pacientes devem ser orientados sobre a vulnerabilidade de pré-termos tardios (Mally, Bailey & Hendricks-Muoz, 2010).

5.7. Cuidados com bebês pré-termo

Os seguintes fatores biológicos foram consistentemente relacionados com a mortalidade e morbidade neonatal: idade gestacional, peso ao nascer, sexo,

ruptura prematura de membranas, sepse e lesão da substância branca cerebral. Visando melhor recuperação das crianças, foi desenvolvida uma série de condutas, como controle de estressores ambientais, integração dos pais, “*swaddling*” (enfaixar o bebê), “*kangaroo care*” (modelo de cuidado que mantém o bebê em contato com a pele dos pais) (Sizun & Westrup, 2004).

Johnston e colegas (2003) testaram os resultados do “*kangaroo care*” (KC) em 74 pré-termos de um hospital no Canadá, cujos neonatos foram mantidos em KC por 30 minutos antes do procedimento de punção do calcanhar e permaneceram em KC durante todo o procedimento. As medidas de dor foram tiradas a partir de ações faciais, frequência cardíaca e alterações na saturação de oxigênio. Como resultado, foi observado que o KC parece diminuir efetivamente a dor da punção. O KC também mostra ser efetivo em outros pontos, como o aumento de duração de sono profundo e estado de vigília mais tranquilo (Bastani et al., 2017), além de promover a autorregulação do bebê, gerar um ambiente mais tranquilo (Ludington-Hoe, 2013) e estar ligado a menores taxas de mortalidade, sepse, hipotermia, hipoglicemia, e readmissão hospitalar (Boundy et al., 2016).

O “*swaddling*”, assim como o KC, se mostra eficaz nos cuidados com neonatos, ajudando recém-nascidos prematuros a apresentarem melhor desenvolvimento neuromuscular, menos sofrimento fisiológico, melhor organização motora e mais capacidade de autorregulação. Entretanto, apesar dos benefícios, são necessários cuidados na sua aplicação, pois a má execução pode causar hipertermia e desenvolvimento de displasia coxofemoral (Van Sleuwen et al., 2007). A técnica mais eficaz do “*swaddling*” permite a flexão e abdução dos quadris, gerando, assim, o desenvolvimento seguro dos quadris dos bebês. É importante compreender que a aceitação dessa técnica é reduzida conforme a idade (Gerard, Harris & Thach, 2002; Mahan & Kasser, 2008).

Outro ponto importante no cuidado com bebês pré-termo é o controle de estressores ambientais, principalmente quando internados em UTI neonatal, e não apenas com os neonatos, mas com as mães também. Para isto, é crucial que a qualidade de comunicação com a equipe médica melhore, o comportamento dos médicos melhore, à beira do leito, que não se deixem os pais alienados dos cuidados com o bebê, que seja incentivado o apoio entre familiares e melhore o

ambiente físico das UTIs (Williams et al., 2018). Entre os estressores ligados diretamente aos neonatos estão as intervenções mais bruscas, o tempo dessas intervenções, as luzes presentes na UTI e o barulho dos equipamentos (Peng et al., 2009; Gilmour et al., 2020).

5.8. Regulação de excipientes alcoólicos em medicamentos neonatais

A Anvisa, por meio da resolução da diretoria colegiada, colocou um limite de álcool benzílico, de 1% da fórmula, em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Entretanto, não há definição para medicamentos neonatais (Anvisa, 2020). A “European Medicines Agency” (EMA) informa, mediante documento, que administrações que levaram de 100 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia estão conectadas à intoxicação em bebês (Committee for Human Medicinal Products, 2014). A FDA expõe em sua página de “*inactive ingredients*” a potência máxima por dose e a exposição máxima por dose de todos os tipos de excipiente, sejam álcoois ou não (Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products).

A EMA divulga em relatórios a limitação de propilenoglicol, que, quando usado em administrações dadas a crianças menores de 5 anos, o limite é de 50 mg/kg (Committee for Human Medicinal Products, 2017). Relatórios sobre o etanol, por parte da EMA, apontam que 3 g/kg já geraram doses letais em crianças (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018).

5.9. Farmacoterapia na clínica neonatal

Durante o primeiro ano de vida, o desenvolvimento de vários parâmetros fisiológicos importantes para a cinética de drogas não são previsíveis e vários fatores externos podem interagir, levando a alterações adicionais na cinética do fármaco (Morselli, 2012).

Nos últimos anos, houve considerável crescimento no conhecimento sobre a farmacoterapia em neonatos, no entanto, a administração “off-label” ainda é presente e causa riscos. A administração eficaz e segura de medicamentos em recém-nascidos deve ser baseada no conhecimento integrado sobre as características fisiológicas do bebê, na farmacocinética e na farmacodinâmica da

droga (Allegaert, Van De Velde & Van Den Anker, 2014). Grande parte da evolução nessa área se deu pela progressão nos estudos farmacocinéticos para o período infantil, por exemplo, com amostras de baixo volume, estudo do design ideal e farmacocinética populacional (Allegaert, Langhendries & Van Den Anker, 2013).

Outros pontos adicionais a serem considerados para o melhoramento da farmacoterapia neonatal são a modelagem das drogas, a farmacogenética, e a farmacovigilância, mas eles precisarão ser adaptados às necessidades e características dos neonatos para serem transformados em ferramentas eficazes (Allegaert & Van Den Anker, 2014).

5.10. O uso de medicamentos “off-label” e não licenciados na clínica neonatal

É uma prática bastante comum nas UTIs neonatais. De Lima Costa e colaboradores (2018) investigaram a exposição de neonatos a essas drogas em um hospital do Rio Grande do Norte, cujos dados foram os seguintes: a proporção de recém-nascidos expostos a medicamentos “off-label” foi de 96,4% e a medicamentos não licenciados foi de 66,8%, cerca de metade (49,3%) dos itens de medicação eram “off-label” e 24,6% estavam sem licença. Como a prática ainda é bastante difundida, um sistema geral de coleta de dados para prescrições de medicamentos em recém-nascidos seria útil, ainda mais porque o alto número de “off labels” e prescrições não licenciadas na UTI envolvem os médicos em questões devido ao risco à saúde dos pacientes (Laforgia et al., 2014).

É importante entender que a administração dessa categoria de medicamento é bastante perigosa, entretanto, permanece em alta nas UTIs neonatais. Grandes pesquisas em diversos países, como República Tcheca, Austrália, Israel, Espanha, Itália, Turquia e Brasil, mostram o tamanho da exposição dos neonatos a essas drogas (Schweigertova et al., 2016; O'Donnell, Stone & Morley, 2002; Barr et al., 2002; Casañ et al., 2017; Cuzzolin & Agostino, 2016; Oguz, Kanmaz & Dilmen, 2012; Carvalho et al., 2012).

5.11. Definição de dosagem para medicamentos neonatais

Entre as vias de administração de medicamentos para neonatos estão a oral (por solução), dérmica, intramuscular e intravenosa, sendo essa última a que apresenta ainda grandes desafios ligados à fisiopatologia do neonato, como baixas taxas de fluxo intravenoso, pequeno volume de droga e limitações no volume de lavagem em neonatos (Sherwin et al., 2014). Os possíveis avanços no estudo da dosagem correta para neonatos se dão devido a análises técnicas especializadas, como o estudo de manchas de sangue seco, amostragem, análises farmacocinéticas populacionais e análise de amostragem esparsa (Ku & Brian Smith, 2014).

Duas ferramentas que vêm se mostrando eficazes no sentido do desenvolvimento de dosagens para crianças são a modelagem e a simulação, além da compreensão dos mecanismos farmacológicos subjacentes e da dinâmica de um sistema biológico. Enquanto a modelagem permite a tradução das características relevantes de um sistema em linguagem matemática, a simulação permite avaliar o desempenho de um sistema em cenários hipotéticos e da realidade (Bellanti & Della Pasqua, 2011). Algumas outras ferramentas estão em desenvolvimento para a melhor aplicação de dosagens em neonatos e crianças. Entre elas estão os modelos de farmacocinética baseados na fisiologia, o fator de dimensionamento infantil (um modelo matemático que descreve a ontogenia das enzimas do citocromo hepático) (Mahmood, 2014), minicomprimidos (como já citado no capítulo Excipientes alcoólicos administrados em neonatos) e filmes orodispersíveis (lamina que se dissolve na boca) (Van Riet-Nales et al., 2017).

Movimentos regulatórios de agências sanitárias e de saúde também são importantíssimos para o desenvolvimento de dosagens adequadas a crianças. A FDA produziu a Lei de melhores produtos farmacêuticos para crianças (em inglês, *Best Pharmaceuticals for Children Act*) e a Lei de Equidade de Pesquisa Pediátrica (em inglês, *Pediatric Research Equity Act*); a União Europeia recentemente produziu a Autorização de Comercialização para Uso Pediátrico (em inglês, *Paediatric Use Marketing Authorisation*), que estimula o desenvolvimento de produtos não patenteados para uso na população pediátrica (Turner et al., 2014).

5.12. Desenvolvimento de medicamentos neonatais

O estudo de desenvolvimento de medicamentos neonatais começa com a pesquisa de biomarcadores, avaliação de tolerabilidade e dosagem, mecanismo e viabilidade, eficácia e segurança, e, por fim, a eficácia e estratégia clínica (Turner, 2011).

Tanto a dose quanto o intervalo de dosagem precisam ser considerados para o ajuste e otimização da medicação em neonatos. Outro ponto a se considerar é o volume de distribuição, que pode ser afetado pela maturação do órgão, ontogenia e tamanho do corpo. A meia-vida de eliminação de um fármaco é frequentemente diferente em recém-nascidos, em comparação com pacientes pediátricos (Wang et al., 2015).

A modelagem e a simulação farmacocinética são outras ferramentas utilizadas para o desenvolvimento de medicações neonatais, levando-se em consideração aspectos como absorção e trânsito da droga, distribuição, metabolismo da criança, aspectos relacionados à excreção e dados do mundo real, para dar suporte a simulações de ensaios clínicos (Smits et al., 2018).

Consequentemente, os estudos em neonatos geram desafios éticos. A colaboração deve partir das instituições, com o desenvolvimento de padrões de atendimento e procedimentos de revisão por parte da instituição, fortalecendo, assim, a ética do procedimento (Baer & Nelson, 2006).

5.13. Filmes orodispersíveis e minicomprimidos

As novas formas de dosagem, incluindo minicomprimidos, filmes orodispersíveis (ODFs) e comprimidos mastigáveis, estão sendo exaustivamente estudadas, e embora alguns desses produtos estejam no mercado, os esforços conjuntos de órgãos de regulamentação e indústria farmacêutica devem ser motivados (Mfoafo et al., 2021).

Preparações farmacêuticas, como filmes orodispersíveis, criam mais flexibilidade de dose do que é possível com produtos comercialmente disponíveis para adultos. Os ODFs podem ser cortados em pedaços menores e separados para o ajuste de dose (Visser et al., 2017). Os ODFs podem ter uma aceitação melhor entre crianças do que os xaropes. Os ODFs são outra forma de administração oral,

sendo uma alternativa convincente para formulações líquidas, mesmo para crianças muito pequenas (Klingmann et al., 2020).

Outra opção são os minicomprimidos não revestidos, que oferecem o potencial de uma única formulação para crianças de diferentes idades, descoberta essa que muda o paradigma de formulações de medicamentos líquidos e sólidos de pequeno porte para crianças (Klingmann et al., 2015). Klingmann (2017) avaliou que a aceitabilidade e deglutição dos minicomprimidos revestidos e não revestidos comparados ao xarope são uma nova alternativa terapêutica às formulações líquidas para neonatos, lactentes e crianças em idade pré-escolar.

5.14. Excipientes potencialmente prejudiciais em medicamentos neonatais

Os excipientes potencialmente perigosos são definidos a partir da sua toxicidade. Souza e colaboradores (2014) investigaram estes excipientes em UTI neonatal e identificaram 9 excipientes nocivos e 48 potencialmente nocivos. Entre os perigosos estão o polissorbato 80, propilenoglicol, propilparabeno, metilparabeno, álcool benzílico, sacarina sódica, etanol, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio (3 destes são os álcoois citados anteriormente nesta dissertação).

Estudos indicam que o polissorbato 80 não pode ser usado como solvente para experimentos com tecidos isolados e também não pode ser considerado para administração intravenosa (Varma et al., 1985). O polissorbato 80 é um surfactante não iônico comumente usado como excipiente em formulações de medicamentos e sendo um composto farmacologicamente ativo, que tem sido implicado em eventos adversos no local de injeção e reações sistêmicas de hipersensibilidade (Schwartzberg & Navari, 2018).

Os parabenos metil e propil também são excipientes perigosos, tendo como principal efeito a desregulação endócrina (Binson et al., 2020), que pode afetar os indicadores de hormônio tireoidiano com níveis séricos de T3 aumentados (T3 é o hormônio relacionado com o metabolismo e fornecimento de energia para o bom funcionamento do corpo) (Li et al., 2020).

A sacarina sódica apresenta em estudos em modelos animais a possibilidade de ser carcinogênica (Taylor, Weinberger & Friedman, 1980; Arnold et al., 1980) e alterar a atividade metabólica (Mallet, Rowland & Bearne, 1985).

O benzoato combate a hiperamonemia, que é um transtorno metabólico em que a medida de amônia no sangue é encontrada em excesso (Green, Marchessault & Freese, 1983). O acúmulo de benzoato pode gerar aumento da lacuna aniônica (Praphanphoj et al., 2000).

O cloreto de benzalcônio é um catiônico detergente que tem sido associado com reações locais e sistêmicas, quando tomado por via oral de forma concentrada, produz dor oral, edema na laringe e ulceração do estômago e intestino delgado (Wilson & Burr, 1975). Em casos raros, sua ingestão pode causar insuficiência respiratória grave (Okan et al., 2017).

6. Resultados

Em todos os artigos incluídos na revisão sistemática, foram encontrados medicamentos que foram administrados a recém-nascidos. Os dados sobre tempo de internação e dosagem de medicamentos foram os mais omitidos. Alguns outros dados eram tão escassos quanto à dosagem da medicação, inclusive se o bebê nasceu a termo ou prematuro. O tempo de permanência na unidade neonatal foi raramente encontrado nos artigos (**Figura 4**).

Article	Type of study	Term or Preterm	Gestational age	Birth weight	Length of stay	Drug dosage	Drug	Type of Hospital
Borges, Campos and Pereira, 2013	cross-sectional	term	x	x	x	x	Phenobarbital Phenytoin Diazepam Paracetamol Nisalain Ibuprofen	University associated
Moraes et al., 2013	cross-sectional	x	x	x	x	x	Clindamycin Sulfamethoxazole and/or Trimethoprim Acyclovir	x
Diriz et al., 2018	cohort	x	x	x	x	x		University associated
Dalbem et al., 2015	cross-sectional	term and preterm	x	2000 g ≤ weight < 2500 g - 2 2500 g ≤ weight ≤ 3000 g - 5 Weight > 3000 g - 11	x	x	Phenobarbital Paracetamol	x
Marcon, Vieira and de Moraes, 2014	cross-sectional	x	x	x	x	x	Clindamycin Sulphamethoxazole	x
Menezes et al., 2011	descriptive	x	x	x	x	x		Public and Private
Bischoff et al., 2016	review of patients	preterm	Gestational age at birth (weeks) → 36.58±1.17 Preterm (<37 weeks) → 2	Birth weight (g) 2976.6±504	x	x	Sulfadiazine Folic Acid	University associated
Cruz et al., 2014	descriptive	x	x	x	x	x	Paracetamol	x
Zhang et al., 2005	cross-sectional	x	x	x	x	x	Clarithromycin	x
Rabahi et al., 2002	cohort	x	x	x	x	x	Pyrazinamide Sulfadiazine Folic Acid	Public
Carellas et al., 2017	cohort	term and preterm	< 37 weeks → 653 ≥ 37 weeks → 4753	< 2500 g → 1253 ≥ 2500 g → 4753	x	sulfadiazine (100mg/kg/day in two daily doses)	Folic Acid	University associated
Dornelles et al., 2019	prospective study	x	x	x	median length of stay 24 days	x	Phenobarbital Ibuprofen	University associated
Lima et al., 2020	cross-sectional	x	x	x	length of stay ranged from one to 10 days	x	Phenobarbital Phenytoin	Public
Freitas and Romero, 2017	descriptive study	x	median gestational age was 31 weeks (24-41 weeks) Gestational age at delivery ranged from 26.2 to 41 weeks (median 36 weeks)	median birth weight was 1307.5 g (470-3800 g)	x	x	Clindamycin Sulfadiazine Folic Acid	Public
Capobianco et al., 2014	descriptive study	x	x	Birth weight was <2500 g in 37.3% body weight → 1612 g	x	x	Sulfamethoxazole	University associated
Asensi, Solari and Hofer, 1994	x	x	x	x	x	1,29 23.75 mcg		Public
Carvalho et al., 2020	cohort	term	For children born at term (ie, gestational age ≥ 37 weeks)	x	x	x	Phenobarbital Phenobarbital Ibuprofen Clindamycin	University associated
Lima et al., 2019	cross-sectional	x	x	x	x	x		x
Lomivorotov et al., 2020	possible experimental	preterm	gestational age younger than 37 weeks	x	the follow-up period was 30 days after enrollment or the end of hospitalization if it was longer than 30 days.	1mg/kg	Dexamethasone Amidone Phenytoin	x
Fabretti et al., 2019	cohort	x	x	x	x	x	Sulfadiazine Folic Acid	University associated
Inagaki et al., 2012	x	x	x	x	x	x		University associated
Sadek et al., 2014	cohort	preterm	GA → < 33 weeks	Birth weight → 400g - 999g	x	x	Ibuprofen Phenobarbital Phenytoin	University associated and Public

Figura 4. Tabela com os seguintes dados: Tipo de estudo, se o bebê é termo ou pré-termo, idade gestacional, peso ao nascer, tempo de internação, dosagem da droga, droga e tipo de hospital.

7. Discussão

A exposição pré-natal pode contribuir para distúrbios relacionados ao álcool em uma idade relativamente jovem, por volta dos 21 anos (Alati et al., 2006). Em modelos animais, alguns outros problemas são descritos. Em camundongos, a exposição pré-natal ao álcool resulta em déficits no aprendizado espacial e na memória na adolescência e na idade adulta (Wagner, Zhou & Goodlett, 2014), déficits no condicionamento do medo (Schreiber & Hunt, 2013) e deficiências na aquisição de evitação passiva (Hamilton et al., 2017).

Para além do período pré-natal, podemos apontar para os riscos corridos quando esta exposição se dá no período neonatal (seja em bebês a termo ou pré-termos). As medicações com excipiente alcoólico são uma das portas de entrada a esta exposição deletéria. Muitas vezes, a dosagem desses medicamentos não é bem administrada (a conta da dosagem é baseada nos mesmos pontos da dosagem adulta), pois muitas vezes não é considerada a imaturidade dos sistemas do bebê. As dosagens administradas a crianças muitas vezes excedem as doses para adultos, causando problemas como vômitos, diarreia, acidose metabólica, convulsões e respiração ofegante (Garcia-Palop et al., 2016). Notavelmente, não há nível seguro de exposição a excipientes de álcool por neonatos.

O peso ao nascer e as semanas gestacionais são dados extremamente importantes. Bebês prematuros são imaturos em termos de desenvolvimento, tanto física quanto cerebralmente (Ream & Lehwald, 2018). A exposição ao álcool causa problemas para bebês pré-termos e pode levar ao parto prematuro (Sokol et al., 2007). A prematuridade está frequentemente associada à hipertensão arterial, disfunção cardíaca, doença pulmonar obstrutiva, glicemia elevada e problemas de saúde mental (Luu, Rehman Mian & Nuyt, 2017).

Pode-se, desta forma, observar os malefícios do álcool durante a gestação e pós-gestação, afetando diretamente o desenvolvimento do bebê. Com relação ao consumo alcoólico por parte das mães, campanhas de conscientização estão sendo efetuadas e devem ser incentivadas (Crawford-Williams et al., 2015; Young et al., 2018). Por outro lado, os excipientes alcoólicos não possuem grandes campanhas contra si, mas soluções como os filmes orodispersíveis e minicomprimidos se tornam cada vez mais possíveis (Ortega et al., 2020; Preis, 2015).

8. Conclusão

Os dados desta pesquisa podem melhorar nossa compreensão acerca dos perigos do consumo de álcool durante o período pré-natal e da exposição ao álcool e seus excipientes em neonatos. Constata-se que os dados apontam para um risco ainda maior de exposição a medicamentos com excipientes alcoólicos em bebês prematuros e de baixo peso, que já podem apresentar uma série de problemas em comparação com bebês a termo.

9. Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2020). RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 422.
- Alati, R., Al Mamun, A., Williams, G. M., O'Callaghan, M., Najman, J. M., & Bor, W. (2006). In Utero Alcohol Exposure and Prediction of Alcohol Disorders in Early Adulthood: A Birth Cohort Study. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 1009–1016. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.63.9.1009>
- Allegaert, K., & Van Den Anker, J. N. (2014). Clinical Pharmacology in Neonates: Small Size, Huge Variability. *Neonatology*, 105(4), 344–349. <https://doi.org/10.1159/000360648>
- Allegaert, K., Langhendries, J. P., & Van Den Anker, J. N. (2013). Educational paper: do we need neonatal clinical pharmacologists? *European Journal of Pediatrics*, 172(4), 429–435. <https://doi.org/10.1007/S00431-012-1734-4>
- Allegaert, K., Turner, M. A., & Anker, J. N. van den. (2015). Neonatal Formulations and Additives. 18, 41–57. <https://doi.org/10.1159/000365021>
- Allegaert, K., Van De Velde, M., & Van Den Anker, J. (2014). Neonatal clinical pharmacology. *Pediatric Anesthesia*, 24(1), 30–38. <https://doi.org/10.1111/PAN.12176>
- Arnold, D. L., Moodie, C. A., Grice, H. C., Charbonneau, S. M., Stavric, B., Collins, B. T., McGuire, P. F., Zawadzka, Z. Z., & Munro, I. C. (1980). Long-term toxicity of ortho-toluenesulfonamide and sodium saccharin in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52(1), 113–152. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(80\)90253-7](https://doi.org/10.1016/0041-008X(80)90253-7)
- Arya, D. S., Ojha, S. K., Semwal, O. P., & Nandave, M. (2008). Pharmacokinetics of pyrazinamide in children with primary progressive disease of lungs. *The Indian Journal of Medical*

- Research, 128(5), 611–615.
<https://europepmc.org/article/med/19179681>
- Arya, R., Gulati, S., Kabra, M., Sahu, J. K., & Kalra, V. (2011). Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology*, 76(15), 1338–1343.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182152844>
- Badalaty, M. M., Houpt, M. I., Koenigsberg, S. R., Maxwell, K. C., & DesJardins, P. J. (1990). A comparison of chloral hydrate and diazepam sedation in young children. *Pediatric Dentistry*, 12(1), 33–37. <https://europepmc.org/article/med/2399180>
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, 255(5044), 556–559.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1736359>
- Baer, G. R., & Nelson, R. M. (2006). Ethical challenges in neonatal research: Summary report of the ethics group of the newborn drug development initiative. *Clinical Therapeutics*, 28(9), 1399–1407.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2006.09.008>
- Baer, J. S., Barr, H. M., Bookstein, F. L., Sampson, P. D., & Streissguth, A. P. (2015). Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. [Http://Dx.Doi.Org/10.15288/Jsa.1998.59.533](http://Dx.Doi.Org/10.15288/Jsa.1998.59.533), 59(5), 533–543.
<https://doi.org/10.15288/JSA.1998.59.533>
- Bakhireva, L. N., Garrison, L., Shrestha, S., Sharkis, J., Miranda, R., & Rogers, K. (2018). Challenges of diagnosing fetal alcohol spectrum disorders in foster and adopted children. *Alcohol*, 67, 37–43.
<https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2017.05.004>
- Barr, J., Brenner-Zada, G., Heiman, E., Pareth, G., Bulkowstein, M., Greenberg, R., & Berkovitch, M. (2002). Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: A prospective study. *American Journal of Perinatology*, 19(2), 67–72.
<https://doi.org/10.1055/S-2002-23557/ID/22>

- Barron, S., & Riley, E. P. (1990). Passive avoidance performance following neonatal alcohol exposure. *Neurotoxicology and Teratology*, 12(2), 135–138. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(90\)90125-V](https://doi.org/10.1016/0892-0362(90)90125-V)
- Barron, S., Hawkey, A., Fields, L., & Littleton, J. M. (2016). Animal Models for Medication Development and Application to Treat Fetal Alcohol Effects. *International Review of Neurobiology*, 126, 423–440. <https://doi.org/10.1016/BS.IRN.2016.02.002>
- Barron, S., Kelly, S. J., & Riley, E. P. (1991). Neonatal alcohol exposure alters suckling behavior in neonatal rat pups. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 39(2), 423–427. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90202-D](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90202-D)
- Bastani, F., Rajai, N., Farsi, Z., & Als, H. (2017). The Effects of Kangaroo Care on the Sleep and Wake States of Preterm Infants. *The Journal of Nursing Research : JNR*, 25(3), 231–239. <https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000194>
- Bellanti, F., & Della Pasqua, O. (2011). Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(SUPPL. 1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/S00228-010-0974-3/FIGURES/5>
- Binson, G., Cariot, A., Venisse, N., Di Maio, M., Rabouan, S., Beuzit, K., & Dupuis, A. (2020). [Neonates exposure to parabens through medicines administered to inpatients]. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 78(4), 343–350. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMA.2020.01.005>
- Borges, L. C., & Salomão, N. M. R. (2003). Aquisição da linguagem: considerações da perspectiva da interação social. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 16(2), 327–336. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722003000200013>

- Boundy, E. O., Dastjerdi, R., Spiegelman, D., Fawzi, W. W., Missmer, S. A., Lieberman, E., Kajeepeta, S., Wall, S., & Chan, G. J. (2016). Kangaroo mother care and neonatal outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics*, 137(1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-2238/52828>
- Brown, J., Trnka, A., Harr, D., Dodson, K. D., Wartnik, H. A. P., & Donaldson, K. (2018). Fetal alcohol spectrum disorder (FASD): A beginner's guide for mental health professionals.
- Bymaster, F. P., Katner, J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., Morin, S. M., Gehlert, D. R., & Perry, K. W. (2002). Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699–711. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)
- Carvalho, C. G., Ribeiro, M. R., Bonilha, M. M., Fernandes Jr, M., Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2012). Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *Jornal de Pediatria*, 88(6), 465–470. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572012000600004>
- Casañ, V. A., Escribano, B. C., Garrido-Corro, B., De La Cruz Murie, P., Álvarez, M. J. B., & De La Rubia Nieto, M. A. (2017). Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. *Farmacia Hospitalaria : Organo Oficial de Expresion Cientifica de La Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 41(3), 371–381. <https://doi.org/10.7399/FH.2017.41.3.10691>
- Chasnoff, I. J., Wells, A. M., & King, L. (2015). Misdiagnosis and Missed Diagnoses in Foster and Adopted Children With Prenatal Alcohol Exposure. *Pediatrics*, 135(2), 264–270. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-2171>
- Chaudhari, S., Kulkarni, S., Pajnigar, F., Pandit, A. N., & Deshmukh, S. (1991). A longitudinal follow up of development of preterm infants.

Indian Pediatrics, 28(8), 873–880.
<https://europepmc.org/article/med/1808074>

Chen, Z., Li, S., Guo, L., Peng, X., & Liu, Y. (2021). Prenatal alcohol exposure induced congenital heart diseases: From bench to bedside. *Birth Defects Research*, 113(7), 521–534.
<https://doi.org/10.1002/BDR2.1743>

Chersich, M. F., Urban, M., Olivier, L., Davies, L. A., Chetty, C., & Viljoen, D. (2012). Universal Prevention is Associated with Lower Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Northern Cape, South Africa: A Multicentre Before–After Study. *Alcohol and Alcoholism*, 47(1), 67–74. <https://doi.org/10.1093/ALCALC/AGR145>

Chicella, M., Jansen, P., Parthiban, A., Marlowe, K. F., Bencsath, F. A., Krueger, K. P., & Boerth, R. (2002). Propylene glycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 30(12), 2752–2756.
<https://doi.org/10.1097/00003246-200212000-00021>

Cho, S. J., Newton, J., Li, T., Khandai, P., Luta, G., Lovinger, D. M., & N’Gouemo, P. (2020). Prenatal alcohol exposure in the second trimester-equivalent increases the seizure susceptibility in developing rats. *Alcohol*, 85, 153–164.
<https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2020.01.005>

Christiansen, N. (2015). Ethanol exposure through medicines commonly used in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 100(2), 101–104.
<https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2013-305671>

Colom, J., Segura-García, L., Bastons-Compta, A., Astals, M., Andreu-Fernandez, V., Barcons, N., Vidal, R., Ibar, A. I., Fumadó, V., Gómez, N., Russiñol, A., & Garcia-Algar, O. (2021). Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) among Children Adopted from Eastern European Countries: Russia and Ukraine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*

2021, Vol. 18, Page 1388, 18(4), 1388.
<https://doi.org/10.3390/IJERPH18041388>

Comblain, A. (1994). Working memory in Down's syndrome: Training the rehearsal strategy. *Down's Syndrome, Research and Practice*, 2 (3), 123-126.

Committee for Human Medicinal Products (2014). Questions and Answers on Benzyl alcohol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use.

Committee for Human Medicinal Products (2017). Propylene glycol used as an excipient Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use'.

Committee for Medicinal Products for Human Use (2018). Information for the package leaflet regarding ethanol used as an excipient in medicinal products for human use.

Cook, J. L., Green, C. R., Lilley, C. M., Anderson, S. M., Baldwin, M. E., Chudley, A. E., Conry, J. L., LeBlanc, N., Loock, C. A., Lutke, J., Mallon, B. F., McFarlane, A. A., Temple, V. K., & Rosales, T. (2016). Fetal alcohol spectrum disorder: A guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*, 188(3), 191–197.
<https://doi.org/10.1503/CMAJ.141593/-/DC1>

Cook, L. N., Shott, R. J., & Andrews, B. F. (1975). Acute Transplacental Ethanol Intoxication. *American Journal of Diseases of Children*, 129(9), 1075–1076.
<https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1975.02120460057014>

Crawford-Williams, F., Fielder, A., Mikocka-Walus, A., & Esterman, A. (2015). A critical review of public health interventions aimed at reducing alcohol consumption and/or increasing knowledge among

pregnant women. *Drug and Alcohol Review*, 34(2), 154–161.
<https://doi.org/10.1111/DAR.12152>

Cuttini, M., Casotto, V., Orzalesi, M., & The, &. (2007). Ethical issues in neonatal intensive care and physicians' practices: A European perspective. *Acta Pædiatrica*, 95, 42–46.
<https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2006.TB02415.X>

Cuzzolin, L., & Agostino, R. (2016). Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(1), 117–123.
<https://doi.org/10.1007/S00228-015-1962-4>

Daniel, L. C., Li, Y., Kloss, J. D., Reilly, A. F., & Barakat, L. P. (2016). The impact of dexamethasone and prednisone on sleep in children with acute lymphoblastic leukemia. *Supportive Care in Cancer*, 24(9), 3897–3906. <https://doi.org/10.1007/S00520-016-3234-Y/TABLES/3>

De Lima Costa, H. T. M., Costa, T. X., Martins, R. R., & Oliveira, A. G. (2018). Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLOS ONE*, 13(9), e0204427.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0204427>

de Martino, M., Chiarugi, A., Boner, A., Montini, G., & de' Angelis, G. L. (2017). Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*, 77(12), 1295–1311.
<https://doi.org/10.1007/S40265-017-0751-Z/TABLES/12>

De Souza, A. S., dos Santos, D. B., Rey, L. C., Medeiros, M. G., Vieira, M. G., & Coelho, H. L. L. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics*, 16(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1186/S12887-016-0551-8/TABLES/3>

delMoral-Sanchez, J. M., Ruiz-Picazo, A., Gonzalez-Alvarez, M., Navarro, A., Gonzalez-Alvarez, I., & Bermejo, M. (2019). Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies

with rat perfusion method. *International Journal of Pharmaceutics*, 557, 154–161. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2018.12.047>

Denny, L., Coles, S. M., & Blitz, R. (2017). Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *American Family Physician*, 96(8), 515–522.

Di Pasquale, E., Monteau, R., Hilaire, G., & Iscoe, S. (1995). Effects of ethanol on respiratory activity in the neonatal rat brainstem-spinal cord preparation. *Brain Research*, 695(2), 271–274. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00903-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00903-4)

Doberczak, T. M., Thornton, J. C., Bernstein, J., & Kandall, S. R. (1987). Impact of Maternal Drug Dependency on Birth Weight and Head Circumference of Offspring. *American Journal of Diseases of Children*, 141(11), 1163–1167. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1987.04460110033016>

oyle, L. R., Coles, C. D., Kable, J. A., May, P. A., Sowell, E. R., Jones, K. L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2019). Relation between adaptive function and IQ among youth with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *Birth Defects Research*, 111(12), 812–821. <https://doi.org/10.1002/BDR2.1463>

I Shawa, H., Abbott, C. W., & Huffman, K. J. (2013). Prenatal Ethanol Exposure Disrupts Intranecortical Circuitry, Cortical Gene Expression, and Behavior in a Mouse Model of FASD. *Journal of Neuroscience*, 33(48), 18893–18905. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3721-13.2013>

Fitzpatrick, J. P., Latimer, J., Ferreira, M., Martiniuk, A. L. C., Peadon, E., Carter, M., Oscar, J., Carter, E., Kefford, M., Shandley, R., Yungabun, H., & Elliott, E. J. (2013). Development of a reliable questionnaire to assist in the diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders (FASD). *BMC Pediatrics*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-33/TABLES/1>

Fuglestad, A. J., Whitley, M. L., Carlson, S. M., Boys, C. J., Eckerle, J. K., Fink, B. A., & Wozniak, J. R. (2014). Executive functioning deficits in preschool children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders.

[Http://Dx.Doi.Org/10.1080/09297049.2014.933792](http://Dx.Doi.Org/10.1080/09297049.2014.933792), 21(6), 716–731.
<https://doi.org/10.1080/09297049.2014.933792>

Gaíva, M. A. M., & Souza, J. S. de. (2015). Erros de administração de medicamentos em unidades de terapia intensiva neonatal / Medication administration errors in neonatal intensive care units. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 14(3), 1330–1338.
<https://doi.org/10.4025/ciencuidsaude.v14i3.25445>

Garcia-Palop, B., Movilla Polanco, E., Cañete Ramirez, C., & Cabañas Poy, M. J. (2016). Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(2), 238–242.
<https://doi.org/10.1007/S11096-016-0277-6/TABLES/1>

Garson, A., Gillette, P. C., McVey, P., Hesslein, P. S., Porter, C. B. J., Angell, L. K., Kaldis, L. C., & Hittner, H. M. (1984). Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 4(4), 749–755. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80402-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80402-7)

ierard, C. M., Harris, K. A., & Thach, B. T. (2002). Physiologic studies on swaddling: An ancient child care practice, which may promote the supine position for infant sleep. *The Journal of Pediatrics*, 141(3), 398–404.
<https://doi.org/10.1067/MPD.2002.127508>

Gershnik, J., Boecler, B., Ensley, H., McCloskey, S., & George, W. (2010). The Gaspings Syndrome and Benzyl Alcohol Poisoning., 307(22), 1384–1388.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198211253072206>

Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110–R114. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2007.12.014>

Gilmour, D., Duong, K. M., Gilmour, I. J., & Davies, M. W. (2020). NeoSTRESS: Study of Transfer and Retrieval Environmental StressorS upon neonates via a smartphone application – Sound. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(9), 1396–1401. <https://doi.org/10.1111/JPC.14947>

- Glover, M. L., & Reed, M. D. (1996). Propylene Glycol: The Safe Diluent that Continues to Cause Harm. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 16(4), 690–693. <https://doi.org/10.1002/J.1875-9114.1996.TB03655.X>
- Golightly, L. K., Smolinske, S. S., Bennett, M. L., Sutherland, E. W., & Rumack, B. H. (2012). Pharmaceutical Excipients. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 1988 3:2, 3(2), 128–165. <https://doi.org/10.1007/BF03259937>
- Goodlett, C. R., & Johnson, T. B. (1997). Neonatal Binge Ethanol Exposure Using Intubation: Timing and Dose Effects on Place Learning. *Neurotoxicology and Teratology*, 19(6), 435–446. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(97\)00062-7](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(97)00062-7)
- Goodlett, C. R., Horn, K. H., & Zhou, F. C. (2005). Alcohol teratogenesis: Mechanisms of damage and strategies for intervention. *Experimental Biology and Medicine*, 230(6), 394–406. <https://doi.org/10.1177/15353702-0323006-07>
- Good, J. M., Chessells, J. M., Marshall, W. C., & McKendrick, G. D. W. (1982). Acyclovir in herpesvirus infections in children: Experience in an open study with particular reference to safety. *Journal of Infection*, 5(3), 283–289. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(82\)92886-9](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(82)92886-9)
- Gouyon, J. B., Iacobelli, S., Ferdynus, C., & Bonsante, F. (2012). Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 17(3), 146–152. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2012.01.015>
- Green, T. P., Marchessault, R. P., & Freese, D. K. (1983). Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *The Journal of Pediatrics*, 102(5), 785–790. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80259-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80259-5)
- Gross, A. C., Deling, L. A., Wozniak, J. R., & Boys, C. J. (2014). Objective measures of executive functioning are highly discrepant with parent-report

in fetal alcohol spectrum disorders.
[Http://Dx.Doi.Org/10.1080/09297049.2014.911271](http://dx.doi.org/10.1080/09297049.2014.911271), 21(4), 531–538.
<https://doi.org/10.1080/09297049.2014.911271>

Guccione, P., Paul, T., & Garson, A. (1990). Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young: Continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(5).
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90251-J](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90251-J)

Gupta, K. K., Gupta, V. K., & Shirasaka, T. (2016). An Update on Fetal Alcohol Syndrome—Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(8), 1594–1602.
<https://doi.org/10.1111/ACER.13135>

Hall, C. M., Milligan, D. W. A., & Berrington, J. (2004). Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89(2), F184–F184.
<https://doi.org/10.1136/ADC.2002.024927>

Hamilton, G. F., Hernandez, I. J., Krebs, C. P., Bucko, P. J., & Rhodes, J. S. (2017). Neonatal alcohol exposure reduces number of parvalbumin-positive interneurons in the medial prefrontal cortex and impairs passive avoidance acquisition in mice deficits not rescued from exercise. *Neuroscience*, 352, 52–63.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.03.058>

Hamilton, G. F., Murawski, N. J., St. Cyr, S. A., Jablonski, S. A., Schiffino, F. L., Stanton, M. E., & Klintsova, A. Y. (2011). Neonatal alcohol exposure disrupts hippocampal neurogenesis and contextual fear conditioning in adult rats. *Brain Research*, 1412, 88–101.
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2011.07.027>

Hansen, L., Lange, R., & Gupta, S. (2015). Development and Evaluation of a Guideline for Monitoring Propylene Glycol Toxicity in Pediatric Intensive Care Unit Patients Receiving Continuous Infusion Lorazepam. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(5), 367–372.
<https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.5.367>

- Heaton, M. B., Paiva, M., Madorsky, I., & Shaw, G. (2003). Ethanol effects on neonatal rat cortex: comparative analyses of neurotrophic factors, apoptosis-related proteins, and oxidative processes during vulnerable and resistant periods. *Developmental Brain Research*, 145(2), 249–262. <https://doi.org/10.1016/J.DEVBRAINRES.2003.08.005>
- Hiller, J. L., Benda, G. I., Rahatzad, M., Allen, J. R., Culver, D. H., Carlson, C. V., & Reynolds, J. W. (1986). Benzyl Alcohol Toxicity: Impact on Mortality and Intraventricular Hemorrhage Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 77(4), 500–506. <https://doi.org/10.1542/PEDS.77.4.500>
- Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. (n.d.). Retrieved February 1, 2022, from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- Johnston, C. C., Stevens, B., Pinelli, J., Gibbins, S., Filion, F., Jack, A., Steele, S., Boyer, K., & Veilleux, A. (2003). Kangaroo Care Is Effective in Diminishing Pain Response in Preterm Neonates. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(11), 1084–1088. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.157.11.1084>
- Malberg, W. O., & Buckley, D. (2007). FASD: What types of intervention and rehabilitation are useful? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(2), 278–285. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2006.06.014>
- Marxman, E., & Kurzrock, E. A. (2004). ADVERSE REACTIONS OF NITROFURANTOIN, TRIMETHOPRIM AND SULFAMETHOXAZOLE IN CHILDREN. *The Journal of Urology*, 172(2), 448–453. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0000130653.74548.D6>
- Kelly, S. J., Pierce, D. R., & West, J. R. (1987). Microencephaly and hyperactivity in adult rats can be induced by neonatal exposure to high blood alcohol concentrations. *Experimental Neurology*, 96(3), 580–593. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90220-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90220-2)
- Kerstjens, J. M., Bocca-Tjeertes, I. F., De Winter, A. F., Reijneveld, S. A., & Bos, A. F. (2012). Neonatal Morbidities and Developmental Delay in Moderately

Preterm-Born Children. *Pediatrics*, 130(2), e265–e272.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2012-0079>

Khoury, J. E., & Milligan, K. (2019). Comparing Executive Functioning in Children and Adolescents With Fetal Alcohol Spectrum Disorders and ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*, 23(14), 1801–1815.
<https://doi.org/10.1177/1087054715622016>

Khoury, J. E., Milligan, K., & Girard, T. A. (2015). Executive Functioning in Children and Adolescents Prenatally Exposed to Alcohol: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 25(2), 149–170.
<https://doi.org/10.1007/S11065-015-9289-6/TABLES/5>

Klingmann, V. (2017). Acceptability of Mini-Tablets in Young Children: Results from Three Prospective Cross-over Studies. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 263–266. <https://doi.org/10.1208/S12249-016-0639-3/FIGURES/2>

Klingmann, V., Pohly, C. E., Meissner, T., Mayatepek, E., Möltner, A., Flunkert, K., Breitreutz, J., & Bosse, H. M. (2020). Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 151, 239–245.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2020.03.018>

Klingmann, V., Seitz, A., Meissner, T., Breitreutz, J., Moeltner, A., & Bosse, H. M. (2015). Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates—A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, 167(4), 893–896.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2015.07.010>

Knudsen, F. U. (1979). Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Archives of Disease in Childhood*, 54(11), 855–857. <https://doi.org/10.1136/ADC.54.11.855>

Kodituwakku, P. W., Handmaker, N. S., Cutler, S. K., Weathersby, E. K., & Handmaker, S. D. (1995). Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally. *Alcoholism, Clinical and*

Experimental Research, 19(6), 1558–1564. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.1995.TB01024.X>

Koren, G., Nulman, I., Chudley, A. E., & Loocke, C. (2003). Fetal alcohol spectrum disorder. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de L'association Medicale Canadienne*, 169(11), 1181–1185. <https://doi.org/10.1542/9781610020473-part07-ch250>

Ku, L. C., & Brian Smith, P. (2014). Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatric Research* 2015 77:1, 77(1), 2–9. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.143>

Laforgia, N., Nuccio, M. M., Schettini, F., Dell'Aera, M., Gasbarro, A. R., Dell'Erba, A., & Solarino, B. (2014). Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International*, 56(1), 57–59. <https://doi.org/10.1111/PED.12190>

ange, S., Probst, C., Gmel, G., Rehm, J., Burd, L., & Popova, S. (2017). Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 171(10), 948–956. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2017.1919>

ee, P. I., Wu, M. H., Huang, L. M., Chen, J. M., & Lee, C. Y. (2008). An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 41(1), 54–61. <https://europepmc.org/article/med/18327427>

Li, W., Guo, J., Wu, C., Zhang, J., Zhang, L., Lv, S., Lu, D., Qi, X., Feng, C., Liang, W., Chang, X., Zhang, Y., Xu, H., Cao, Y., Wang, G., & Zhou, Z. (2020). Effects of prenatal exposure to five parabens on neonatal thyroid function and birth weight: Evidence from SMBCS study. *Environmental Research*, 188, 109710. <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2020.109710>

Lim, T. Y., Poole, R. L., & Pageler, N. M. (2014). Propylene Glycol Toxicity in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 19(4), 277–282. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.277>

- Lipinski, R. J., Hammond, P., O'Leary-Moore, S. K., Ament, J. J., Pecevich, S. J., Jiang, Y., Budin, F., Parnell, S. E., Suttie, M., Godin, E. A., Everson, J. L., Dehart, D. B., Oguz, I., Holloway, H. T., Styner, M. A., Johnson, G. A., & Sulik, K. K. (2012). Ethanol-Induced Face-Brain Dysmorphology Patterns Are Correlative and Exposure-Stage Dependent. *PLOS ONE*, 7(8), e43067. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0043067>
- Liston, A. J. (1983). Toxic effects of benzyl alcohol. *Canadian Medical Association Journal*, 128(1), 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1874682/>
- Livanainen, M., & Savolainen, H. (1983). Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68, 49–67. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0404.1983.TB01535.X>
- oomes, C., Rasmussen, C., Pei, J., Manji, S., & Andrew, G. (2008). The effect of rehearsal training on working memory span of children with fetal alcohol spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 29(2), 113–124. <https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2007.01.001>
- ovejoy, F. H. (1982). Fatal Benzyl Alcohol Poisoning in Neonatal Intensive Care Units: A New Concern for Pediatricians. *American Journal of Diseases of Children*, 136(11), 974–975. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1982.03970470018004>
- Ludington-Hoe, S. M. (2013). Kangaroo Care as a Neonatal Therapy. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 13(2), 73–75. <https://doi.org/10.1053/J.NAINR.2013.03.004>
- Luu, T. M., Rehman Mian, M. O., & Nuyt, A. M. (2017). Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clinics in Perinatology*, 44(2), 305–314. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2017.01.003>
- Lyu, X., Zhao, C., Yan, Z. M., & Hua, H. (2016). Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug*

Design, Development and Therapy, 10, 1161.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S100795>

MacDonald, M. G., Getson, P. R., Glasgow, A. M., Miller, M. K., Boeckx, R. L., & Johnson, E. L. (1987). Propylene Glycol: Increased Incidence of Seizures in Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 79(4), 622–625.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.79.4.622>

Mahan, S. T., & Kasser, J. R. (2008). Does Swaddling Influence Developmental Dysplasia of the Hip? *Pediatrics*, 121(1), 177–178.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2007-1618>

Mahmood, I. (2014). Dosing in Children: A Critical Review of the Pharmacokinetic Allometric Scaling and Modelling Approaches in Paediatric Drug Development and Clinical Settings. *Clinical Pharmacokinetics* 2014 53:4, 53(4), 327–346. <https://doi.org/10.1007/S40262-014-0134-5>

PUC-Rio - Certificação Digital Nº 2012212/CA

lahmoudian, T., & Mohammad, M. Z. (2004). Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy & Behavior*, 5(2), 253–255.
<https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2004.01.003>

lalisza, K. L., Allman, A. A., Shiloff, D., Jakobson, L., Longstaffe, S., & Chudley, A. E. (2005). Evaluation of Spatial Working Memory Function in Children and Adults with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Pediatric Research* 2005 58:6, 58(6), 1150–1157. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000185479.92484.a1>

Mallett, A. K., Rowland, I. R., & Bearne, C. A. (1985). Modification of rat caecal microbial biotransformation activities by dietary saccharin. *Toxicology*, 36(2–3), 253–262. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(85\)90058-7](https://doi.org/10.1016/0300-483X(85)90058-7)

Mally, P. V., Bailey, S., & Hendricks-Muoz, K. D. (2010). Clinical Issues in the Management of Late Preterm Infants. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 40(9), 218–233.
<https://doi.org/10.1016/J.CPPEDS.2010.07.005>

- Marek, E., & Kraft, W. K. (2014). Ethanol Pharmacokinetics in Neonates and Infants. *Current Therapeutic Research*, 76, 90–97. <https://doi.org/10.1016/J.CURTHERES.2014.09.002>
- May, P. A., de Vries, M. M., Marais, A. S., Kalberg, W. O., Adnams, C. M., Hasken, J. M., Tabachnick, B., Robinson, L. K., Manning, M. A., Jones, K. L., Hoyme, D., Seedat, S., Parry, C. D. H., & Hoyme, H. E. (2016). The continuum of fetal alcohol spectrum disorders in four rural communities in south africa: Prevalence and characteristics. *Drug and Alcohol Dependence*, 159, 207–218. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2015.12.023>
- Mela, M., Hanlon-Dearman, A., Ahmed, A. G., Rich, S. D., Densmore, R., Reid, D., Barr, A. M., Osser, D., Anderson, T., Suberu, B., Ipsiroglu, O., Rajani, H., & Loock, C. (2020). Treatment algorithm for the use of psychopharmacological agents in individuals prenatally exposed to alcohol and/or with diagnosis of fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 27(3), e1–e13. <https://doi.org/10.15586/JPTCP.V27I3.681>
- lenon, P. A., Thach, B. T., Smith, C. H., Landt, M., Roberts, J. L., Hillman, R. E., & Hillman, L. S. (1984). Benzyl Alcohol Toxicity in a Neonatal Intensive Care Unit: Incidence, Symptomatology, and Mortality. *American Journal of Perinatology*, 1(4), 288–292. <https://doi.org/10.1055/S-2007-1000023/BIB>
- Mfoafo, K. A., Omidian, M., Bertol, C. D., Omid, Y., & Omidian, H. (2021). Neonatal and pediatric oral drug delivery: Hopes and hurdles. *International Journal of Pharmaceutics*, 597, 120296. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120296>
- Morselli, P. L. (2012). Clinical Pharmacology of the Perinatal Period and Early Infancy. *Clinical Pharmacokinetics* 1989 17:1, 17(1), 13–28. <https://doi.org/10.2165/00003088-198900171-00004>
- Murawski, N. J., Moore, E. M., Thomas, J. D., & Riley, E. P. (2015). Advances in Diagnosis and Treatment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: From

Animal Models to Human Studies. *Alcohol Research : Current Reviews*, 37(1), 97. /pmc/articles/PMC4476607/

Nahata, M. C. (2009). Safety of “inert” additives or excipients in paediatric medicines. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 94(6), F392–F393. <https://doi.org/10.1136/ADC.2009.160192>

Nash, K., Stevens, S., Greenbaum, R., Weiner, J., Koren, G., & Rovet, J. (2014). Improving executive functioning in children with fetal alcohol spectrum disorders. 21(2), 191–209. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.889110>

Nelsen, J. L., Haas, C. E., Habtemariam, B., Kaufman, D. C., Partridge, A., Welle, S., & Forrest, A. (2008). A prospective evaluation of propylene glycol clearance and accumulation during continuous-infusion lorazepam in critically ill patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, 23(3), 184–194. <https://doi.org/10.1177/0885066608315808>

inane, J. (1994). A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13:4, 13(4), 330–337. <https://doi.org/10.1007/BF01974614>

oerr, B. (2000). Pharmaceutical Excipients. *Neonatal Network*, 19(6), 67–70. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.19.6.67>

orman, A. L., O'Brien, J. W., Spadoni, A. D., Tapert, S. F., Jones, K. L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2013). A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Spatial Working Memory in Children with Prenatal Alcohol Exposure: Contribution of Familial History of Alcohol Use Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(1), 132–140. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.2012.01880.X>

O'Donnell, C. P. F., Stone, R. J., & Morley, C. J. (2002). Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*, 110(5), e52–e52. <https://doi.org/10.1542/PEDS.110.5.E52>

- O'Donnell, J., Mertl, S. L., & Kelly, W. N. (2016). Propylene Glycol Toxicity in a Pediatric Patient: The Dangers of Diluents, 13(3), 214–225. <https://doi.org/10.1177/089719000001300310>
- O'Meara, A., & Hillary, I. B. (1981). Acyclovir in the management of herpes virus infections in immunosuppressed children. *Irish Journal of Medical Science* 1981 150:1, 150(1), 73–77. <https://doi.org/10.1007/BF02938203>
- Oguz, S. S., Kanmaz, H. G., & Dilmen, U. (2012). Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: The old-inn study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 34(1), 136–141. <https://doi.org/10.1007/S11096-011-9604-0/FIGURES/3>
- Okan, F., Coban, A., Ince, Z., & Can, G. (2007). A rare and preventable cause of respiratory insufficiency: Ingestion of benzalkonium chloride. *Pediatric Emergency Care*, 23(6), 404–406. <https://doi.org/10.1097/01.PEC.0000278394.40376.53>
- Olivier, L., Curfs, L. M. G., & Viljoen, D. L. (2016). Fetal alcohol spectrum disorders: Prevalence rates in South Africa. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 106(6 Suppl 1), S103–S106. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.V106I6.11009>
- Ortega, C. A., Favier, L. S., Cianchino, V. A., & Cifuentes, D. A. (2020). New Orodispersible Mini Tablets of Enalapril Maleate by Direct Compression for Pediatric Patients. *Current Drug Delivery*, 17(6), 505–510. <https://doi.org/10.2174/1567201817666200508093442>
- Ozsfarati, J., & Koren, G. (2015). MEDICATIONS USED IN THE TREATMENT OF DISRUPTIVE BEHAVIOR IN CHILDREN WITH FASD - A GUIDE. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 22(1). <https://www.jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/277>
- Pandya, H. C., Mulla, H., Hubbard, M., Cordell, R. L., Monks, P. S., Yakkundi, S., McElnay, J. C., Nunn, A. J., & Turner, M. A. (2016). Essential medicines containing ethanol elevate blood acetaldehyde concentrations in

neonates. *European Journal of Pediatrics*, 175(6), 841.
<https://doi.org/10.1007/S00431-016-2714-X>

Peng, N. H., Bachman, J., Jenkins, R., Chen, C. H., Chang, Y. C., Chang, Y. S., & Wang, T. M. (2009). Relationships between environmental stressors and stress biobehavioral responses of preterm infants in NICU. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*, 23(4), 363–371.
<https://doi.org/10.1097/JPN.0B013E3181BDD3FD>

Petersen, E., & Schmidt, D. R. (2014). Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options?, 1(1), 175–182. <https://doi.org/10.1586/14787210.1.1.175>

Petter, M. (2002). Linguagem, língua, linguística. *Introdução à linguística*, 6, 11-24.

Popova, S., Lange, S., Poznyak, V., Chudley, A. E., Shield, K. D., Reynolds, J. N., Murray, M., & Rehm, J. (2019). Population-based prevalence of fetal alcohol spectrum disorder in Canada. *BMC Public Health*, 19(1), 1–12.
<https://doi.org/10.1186/S12889-019-7213-3/TABLES/2>

Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G., & Rehm, J. (2017). Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 5(3), e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30021-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30021-9)

Popova, S., Lange, S., Shield, K., Mihic, A., Chudley, A. E., Mukherjee, R. A. S., Bekmuradov, D., & Rehm, J. (2016). Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 978–987. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01345-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01345-8)

Praphanphoj, V., Boyadjiev, S. A., Waber, L. J., Brusilow, S. W., & Geraghty, M. T. (2000). Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 23(2), 129–136. <https://doi.org/10.1023/A:1005661631281>

- Preis, M. (2015). Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets—Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 234–241. <https://doi.org/10.1208/S12249-015-0313-1/TABLES/3>
- Proven, S., Ens, C., & Beaudin, P. G. (2014). The Language Profile of School-Aged Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD). *Canadian Journal of Speech-Language Pathology & Audiology*, 37(4), 268–279
- Pruitt, A. W., Anyan, W. R., & Hill, R. M. (1984). Ethanol in Liquid Preparations Intended for Children. *Pediatrics*, 73(3), 405–407. <https://doi.org/10.1542/PEDS.73.3.405>
- Rajanayagam, J., Bishop, J. R., Lewindon, P. J., & Evans, H. M. (2015). Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Archives of Disease in Childhood*, 100(1), 77–80. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2013-304902>
- andolph, M. F., & Morris, K. E. (1977). Clindamycin-associated Colitis in Children: A Prospective Study and a Negative Report. *Clinical Pediatrics*, 16(8), 722–725. <https://doi.org/10.1177/000992287701600809>
- asmussen, C. (2005). Executive Functioning and Working Memory in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(8), 1359–1367. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000175040.91007.DO>
- Rasmussen, C., Tamana, S., Baugh, L., Andrew, G., Tough, S., & Zwaigenbaum, L. (2013). Neuropsychological impairments on the NEPSY-II among children with FASD. 19(4), 337–349. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.658768>
- Ream, M. A., & Lehwald, L. (2018). Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2018 18:8, 18(8), 1–10. <https://doi.org/10.1007/S11910-018-0862-2>
- Rocha, A. G., de Souza, P. R. A., Wachholz, G. E., Fraga, L. R., Sanseverino, M. T. V., Terra, A. P., da Silva, A. A., Vianna, F. S. L., Abeche, A. M., Larrandaburu, M., del Campo, M., & Schuler-

- Faccini, L. (2020). Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Health Needs Assessment in Brazil. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 44(3), 660–668. <https://doi.org/10.1111/ACER.14294>
- Roebuck, T. M., Mattson, S. N., & Riley, E. P. (1998). A Review of the Neuroanatomical Findings in Children with Fetal Alcohol Syndrome or Prenatal Exposure to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22(2), 339–344. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.1998.TB03658.X>
- Roozen, S., Peters, G. J. Y., Kok, G., Townend, D., Nijhuis, J., & Curfs, L. (2016). Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(1), 18–32. <https://doi.org/10.1111/ACER.12939>
- Roth, C., Magnus, P., Schjølberg, S., Stoltenberg, C., Surén, P., McKeague, I. W., Smith, G. D., Reichborn-Kjennerud, T., & Susser, E. (2011). Folic Acid Supplements in Pregnancy and Severe Language Delay in Children. *JAMA*, 306(14), 1566–1573. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1433>
- Schmidt, D. R., Hogh, B., Andersen, O., Hansen, S. H., Dalhoff, K., & Petersen, E. (2006). Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *European Journal of Pediatrics*, 165(1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/S00431-005-1665-4>
- Schreiber, W. B., & Hunt, P. S. (2013). Deficits in trace fear conditioning induced by neonatal alcohol persist into adulthood in female rats. *Developmental Psychobiology*, 55(4), 352–360. <https://doi.org/10.1002/DEV.21035>
- Schwartzberg, L. S., & Navari, R. M. (2018). Safety of Polysorbate 80 in the Oncology Setting. *Advances in Therapy*, 35(6), 754–767. <https://doi.org/10.1007/S12325-018-0707-Z/FIGURES/2>

- Schweigertova, J., Durisova, A., Dolnikova, D., Ondriasova, E., Balazova, M., Slezakova, V., & Kuzelova, M. (2016). Off-label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatrics International*, 58(2), 126–131. <https://doi.org/10.1111/PED.12771>
- Shehab, N., Lewis, C. L., Streetman, D. D., & Donn, S. M. (2009). Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*, 10(2), 256–259. <https://doi.org/10.1097/PCC.0B013E31819A383C>
- Sherwin, C. M. T., Medlicott, N. J., Reith, D. M., & Broadbent, R. S. (2014). Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt. *Archives of Disease in Childhood*, 99(6), 590–594. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2013-304887>
- Shulman, J. D., Wells, L. M. (1997). Acute ethanol toxicity from ingesting mouthwash in children younger than 6-years of age. *Pediatric Dentistry*, 19(6), 404–408. <https://europepmc.org/article/med/9348605>
- Sizun, J., & Westrup, B. (2004). Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 89(5), F384–F388. <https://doi.org/10.1136/ADC.2002.025114>
- Smits, A., De Cock, P., Vermeulen, A., & Allegaert, K. (2018). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation in neonatal drug development: how clinicians can contribute., 15(1), 25–34. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1558205>
- Sokol, R. J., Janisse, J. J., Louis, J. M., Bailey, B. N., Ager, J., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2007). Extreme Prematurity: An Alcohol-Related Birth Effect. *Alcoholism: Clinical and Experimental*

Research, 31(6), 1031–1037. <https://doi.org/10.1111/J.1530-0277.2007.00384.X>

Souza, A., Santos, D., Fonseca, S., Medeiros, M., Batista, L., Turner, M., & Coelho, H. (2014). Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *European Journal of Pediatrics*, 173(7), 935–945. <https://doi.org/10.1007/S00431-014-2272-Z>

Sridharan, K., Hasan, H. M. S. N., Al Jufairi, M., Al Daylami, A., Al Ansari, E., Qader, A. M., & Pasha, S. A. A. (2020). Possible effects of excipients used in the parenteral drugs administered in critically ill adults, children, and neonates. 19(12), 1625–1640. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1805431>

Star, K., & Choonara, I. (2015). How safe is paracetamol? *Archives of Disease in Childhood*, 100(1), 73–74. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2014-307431>

Stefanak, M. P., Al-Mudares, F., El-Metwally, D., Jones, J. W., Kane, M. A., & Bearer, C. F. (2020). High concentrations of urinary ethanol metabolites in neonatal intensive care unit infants. *Pediatric Research* 2020 88:6, 88(6), 865–870. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1020-5>

Strömmland, K., Ventura, L. O., Mirzaei, L., Fontes de Oliveira, K., Marcelino Bandim, J., Parente Ivo, A., & Brandt, C. (2015). Fetal alcohol spectrum disorders among children in a Brazilian orphanage. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 103(3), 178–185. <https://doi.org/10.1002/BDRA.23326>

Taylor, J. M., Weinberger, M. A., & Friedman, L. (1980). Chronic toxicity and carcinogenicity to the urinary bladder of sodium saccharin in the in utero-exposed rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 54(1), 57–75. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(80\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0041-008X(80)90008-3)

Tea, N., Eva, V., Eva, R. S., & Maja, A. (2012). Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and

amoxicillin. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 124(13–14), 427–433.
<https://doi.org/10.1007/S00508-012-0194-1>

Temple, V. K., Ives, J., & Lindsay, A. (2015). DIAGNOSING FASD IN ADULTS: THE DEVELOPMENT AND OPERATION OF AN ADULT FASD CLINIC IN ONTARIO, CANADA. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 22(1).
<https://www.jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/278>

Thee, S., Seddon, J. A., Donald, P. R., Seifart, H. I., Werely, C. J., Hesseling, A. C., Rosenkranz, B., Roll, S., Magdorf, K., & Schaaf, H. S. (2011). Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: Evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5560–5567.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05429-11/ASSET/6094053C-24F5-4668-817C-CDD9224EF5EE/ASSETS/GRAPHIC/ZAC9991004290001.JPEG>

Thomas, J. D., Garrison, M., & O'Neill, T. M. (2004). Perinatal choline supplementation attenuates behavioral alterations associated with neonatal alcohol exposure in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 26(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/J.NTT.2003.10.002>

Trofimiuk, M., Wasilewska, K., & Winnicka, K. (2019). How to Modify Drug Release in Paediatric Dosage Forms? Novel Technologies and Modern Approaches with Regard to Children's Population. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 3200, 20(13), 3200. <https://doi.org/10.3390/IJMS20133200>

Turner, M. A. (2011). Neonatal drug development. *Early Human Development*, 87(11), 763–768.
<https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2011.08.014>

Turner, M. A., Catapano, M., Hirschfeld, S., & Giaquinto, C. (2014). Paediatric drug development: The impact of evolving regulations.

Advanced Drug Delivery Reviews, 73, 2–13.
<https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2014.02.003>

- Valeur, K. S., Hertel, S. A., Lundstrøm, K. E., & Holst, H. (2018). The Cumulative Daily Tolerance Levels of Potentially Toxic Excipients Ethanol and Propylene Glycol Are Commonly Exceeded in Neonates and Infants. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 122(5), 523–530. <https://doi.org/10.1111/BCPT.12950>
- Van Riet-Nales, D. A., Kozarewicz, P., Aylward, B., de Vries, R., Egberts, T. C. G., Rademaker, C. M. A., & Schobben, A. F. A. M. (2017). Paediatric Drug Development and Formulation Design—a European Perspective. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 241–249. <https://doi.org/10.1208/S12249-016-0558-3>
- Van Sleuwen, B. E., Engelberts, A. C., Boere-Boonekamp, M. M., Kuis, W., Schulpen, T. W. J., & L’Hoir, M. P. (2007). Swaddling: A Systematic Review. *Pediatrics*, 120(4), e1097–e1106. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2006-2083>
- Varma, R. K., Kaushal, R., Junnarkar, A. Y., Thomas, G. P., Naidu, M. U., Singh, P. P., Tripathi, R. M., & Shridhar, D. R. (1985). Polysorbate 80: a pharmacological study. *Arzneimittel-Forschung*, 35(5), 804–808. <https://europepmc.org/article/med/4026903>
- Vaurio, L., Riley, E. P., & Mattson, S. N. (2011). Neuropsychological Comparison of Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure and an IQ-Matched Comparison Group. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(3), 463–473. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000063>
- Vega-Rodríguez, Y. E., Garayzabal-Heinze, E., & Moraleda-Sepúlveda, E. (2020). Language Development Disorder in Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD), a Case Study. *Languages* 2020, Vol. 5, Page 37, 5(4), 37. <https://doi.org/10.3390/LANGUAGES5040037>

- Visser, J. C., Woerdenbag, H. J., Hanff, L. M., & Frijlink, H. W. (2017). Personalized Medicine in Pediatrics: The Clinical Potential of Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*, 18(2), 267–272. <https://doi.org/10.1208/S12249-016-0515-1/FIGURES/2>
- Wachtel, T. J., Tetu-Mouradjian, L. M., Goldman, D. L., Ellis, S. E., & O'Sullivan, P. S. (1991). Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *Journal of General Internal Medicine*, 6(6), 495–502. <https://doi.org/10.1007/BF02598216>
- Wagner, C. L., Katikaneni, L. D., Cox, T. H., & Ryan, R. M. (1998). THE IMPACT OF PRENATAL DRUG EXPOSURE ON THE NEONATE. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 25(1), 169–194. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70364-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70364-8)
- Wagner, J. L., Zhou, F. C., & Goodlett, C. R. (2014). Effects of one- and three-day binge alcohol exposure in neonatal C57BL/6 mice on spatial learning and memory in adolescence and adulthood. *Alcohol*, 48(2), 99–111. <https://doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2013.12.001>
- Wang, J., Avant, D., Green, D., Seo, S., Fisher, J., Mulberg, A. E., McCune, S. K., & Burckart, G. J. (2015). A Survey of Neonatal Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Pediatric Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(3), 328–335. <https://doi.org/10.1002/CPT.149>
- Ward, R. M., & Beachy, J. C. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 8–16. <https://doi.org/10.1046/J.1471-0528.2003.00012.X>
- Warner, A. (1986). Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity. *Clinical Chemistry*, 32(5), 721–727. <https://doi.org/10.1093/CLINCHEM/32.5.721>

- Wehby, G. L., & Murray, J. C. (2008). The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development. *Maternal and Child Health Journal*, 12(2), 180–187. <https://doi.org/10.1007/S10995-007-0230-3/TABLES/3>
- Wilbaux, M., Fuchs, A., Samardzic, J., Rodieux, F., Csajka, C., Allegaert, K., van den Anker, J. N., & Pfister, M. (2016). Pharmacometric Approaches to Personalize Use of Primarily Renally Eliminated Antibiotics in Preterm and Term Neonates. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(8), 909–935. <https://doi.org/10.1002/JCPH.705>
- Wilhoit, L. F., Scott, D. A., & Simecka, B. A. (2017). Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Characteristics, Complications, and Treatment. *Community Mental Health Journal* 2017 53:6, 53(6), 711–718. <https://doi.org/10.1007/S10597-017-0104-0>
- Williams, K. G., Patel, K. T., Stausmire, J. M., Bridges, C., Mathis, M. W., & Barkin, J. L. (2018). The Neonatal Intensive Care Unit: Environmental Stressors and Supports. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018, Vol. 15, Page 60, 15(1), 60. <https://doi.org/10.3390/IJERPH15010060>
- Wilson, J. T., & Burr, I. M. (1975). Benzalkonium Chloride Poisoning in Infant Twins. *American Journal of Diseases of Children*, 129(10), 1208–1209. <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1975.02120470054015>
- 897–904. <https://doi.org/10.1016/J.NUTRES.2013.08.005>
- Wozniak, J. R., Riley, E. P., & Charness, M. E. (2019). Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *The Lancet Neurology*, 18(8), 760–770. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30150-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30150-4)
- Wozniak, J. R., Riley, E. P., & Charness, M. E. (2019). Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum

disorder. *The Lancet Neurology*, 18(8), 760–770.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30150-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30150-4)

Wyper, K. R., & Rasmussen, C. R. (2011). LANGUAGE IMPAIRMENTS IN CHILDREN WITH FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 18(2). <https://www.jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/485>

Wyper, K., & Pei, J. (2016). Neurocognitive Difficulties Underlying High Risk and Criminal Behaviour in FASD: Clinical Implications. *Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Adults: Ethical and Legal Perspectives: An Overview on FASD for Professionals*, 101–120.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-20866-4_7

Young, B., Lewis, S., Katikireddi, S. V., Bauld, L., Stead, M., Angus, K., Campbell, M., Hilton, S., Thomas, J., Hinds, K., Ashie, A., & Langley, T. (2018). Effectiveness of Mass Media Campaigns to Reduce Alcohol Consumption and Harm: A Systematic Review. *Alcohol and Alcoholism*, 53(3), 302–316.
<https://doi.org/10.1093/ALCALC/AGX094>

Zuccotti, G. V., & Fabiano, V. (2011). Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use, 10(4), 499–502.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2011.565328>

Drugs with alcohol excipients administered to neonates in the Brazilian health system: a systematic review

Abstract

Background: Several drugs that are administered to neonates have alcohol excipients, such as ethanol, benzyl alcohol, and propylene glycol, which are potentially dangerous for development of the newborn, especially if the newborns present aggravating factors, such as prematurity and low birth weight.

Objective: Evaluate which drugs with excipients, such as benzyl alcohol, propylene glycol, and ethyl alcohol, are administered to neonates in the Brazilian health system.

Methods: Studies that used drugs with alcohol excipients in neonates in the Brazilian health system were selected. The list of drugs that contained alcohol excipients was extracted from regulations of the Brazilian national health surveillance agency (ANVISA). Data on the dosage of drug, the period of administration, the number of exposed newborns, hospitals that were responsible for the research, and whether these babies were term or preterm were collected.

Results: The quality of the studies was evaluated according to the table of risk of bias from Cochrane RoB2. From 46 eligible studies, 28 were included. Of these 28 studies, most were performed in public hospitals or university-affiliated hospitals. Fifteen drugs with alcohol excipients were identified in the studies, and seven different types of studies (cross-sectional, cohort, descriptive, review of patients, prospective, possible experimental, and case report) were identified. Among these drugs, few articles mentioned the dosages that were administered to newborns.

Conclusion: Given this situation, future studies should consider the risk of administering these drugs in newborns to foster the development of

several systems in these babies, such as their neurological and nephrological systems.

Keywords: Newborn; Neonatal Intensive Care Unit; Alcohol excipients; Brazil.

Abbreviations: FASD, fetal alcohol spectrum disorder; FAS, fetal alcohol syndrome; NICUs, neonatal intensive care units.

1. Introduction

Alcohol consumption during pregnancy can generate several problems, including fetal alcohol spectrum disorder (FASD) [1]. FASD is a broad umbrella diagnosis that covers such syndromes as fetal alcohol syndrome (FAS) and partial fetal alcohol syndrome, characterized by abnormalities in brain development and deficits in cognitive, executive function, memory, vision, and motor skills [2]. FASD is the main cause of intellectual disability, except for such disability from hereditary causes [3].

Other issues that arise from prenatal exposure to alcohol include an increase in child dysmorphism and negative cognitive/behavioral outcomes in children, especially low non-verbal IQ, poor attention, and behavioral problems [4], and an increase in the risk of prematurity and low birth weight [5]. Exposure to alcohol during the brain growth spurt also affects synaptogenesis and may lead to persistent deficits in neuronal plasticity [6].

Alcohol consumption can cause problems not only during the gestational period but also after birth. Studies in animal models show that neonatal exposure to alcohol increases the risk of microencephaly and hyperactivity and produces behavioral and learning problems [7, 8]. Other issues are found in the literature, such as suction problems [9], inhibition deficits [10], disruptions of hippocampal neurogenesis [11], and alterations of brain vascularization in the newborn [12]. These effects can be

aggravated by environmental stimuli. Macchione (2018) reported that exposure to alcohol combined with stress disrupted breathing plasticity in newborn rats [13].

Despite this evidence, several drugs, including off-label and unlicensed drugs, that are administered to newborn babies in neonatal intensive care units (NICUs) have alcohol excipients [14], such as ethanol, benzyl alcohol, and propylene glycol [15]. Akinmboni et al. (2018) reported that doses of these excipients can exceed the doses given to adults, thus demonstrating the lack of safety during exposure [5]. Dilution problems are also not uncommon in the medical field, even for drugs that are within the range for infants in the Brazilian health system, such as acyclovir, clindamycin, dexamethasone, and phenytoin [16,17,18]

Exposure to alcohol during the prenatal period is more common than expected in such countries as Brazil, Croatia, Italy, and South Africa [19]. Brazil appears in this ranking as one of the countries with the highest incidence of disorders that are related to FAS [20], but there are few data on the administration of drugs with alcohol excipients to newborns in Brazil.

The present review maps the application of these drugs in neonates in NICUs in Brazil, including drugs that are administered, newborn age, affiliation of the hospitals, dosages to which these children are exposed daily in the NICUs, gestational week, and birth weight.

2. Methods

2.1 Search strategy

We initially evaluated in ANVISA (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>) which drugs have alcohol excipients in their composition. Searches were then performed in the PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), EMBASE (<https://www.embase.com>), and Web of Science (<https://www.webofscience.com>) databases for articles that reported the

use of these drugs in the Brazilian health system. All articles that were published until April 2021 were included. The search strategy can be found in the Supplementary Material.

2.2 Study criteria

The inclusion criteria included studies that reported the administration of drugs in newborns in hospitals and clinics in Brazil, drugs that have an alcohol excipient according to ANVISA, and articles that were written in English, Portuguese, or Spanish. Medications that were administered via oral solution, intravenously, and dermally were included.

2.3 Data collection

The following information was collected from the selected studies: (i) number of newborns, (ii) length of hospital stay, (iii) dosage of medication, (iv) which drug was administered, (v) whether the newborn was term or preterm, (vi) and type of hospital (public, private, or university-affiliated).

2.4 Study selection

After removing duplicate articles, studies that did not meet the inclusion criteria were excluded. The remaining studies were screened based on their title and abstract according to the inclusion and exclusion criteria by two independent reviewers (RC and YL). Articles deemed compatible were selected for a full-text analysis to determine whether they were or were not within the inclusion criteria. Also, the references of selected studies were screened in search for additional articles that met the inclusion criteria. Any disagreement among reviewers was resolved by discussion with a third reviewer (TK). The full study selection protocol is presented in Fig. 1.

2.5 Quality of evidence

To evaluate publication bias, a modified version of Cochrane RoB2 was used. By rating each of the tool's domains as "yes" (indicating a low risk of bias), "no" (indicating a high risk of bias), "unclear" (if insufficient details were reported), and "non applied," studies that were included in the present review could be scored for internal and external validity. No studies were excluded based on quality ratings. The questions that form the risk of bias domains can be found in the Supplementary Material (Fig. S1).

3. Results

3.1 Study characteristics

Twenty-eight articles were considered for the qualitative analysis based on the selection criteria and after the authors' review process (Fig. 1) [21-48]. The studies were performed between 1994 and 2020. Fifteen drugs with alcohol excipients were identified in the studies. Phenobarbital was the most administered among them (Fig. 2). The type of study was also evaluated. Seven different types of studies (cross-sectional, cohort, descriptive, review of patients, prospective, possible experimental, and case report) were identified (Fig. 3). We also considered the age of the newborns (i.e., term or preterm), dosage of medication, and type of hospital where the research was performed and whether it was public, private, or affiliated with a university (Table 1). In all of the articles that are included in the present review, medications that were administered to newborns were found. Data on the length of hospital stay and dosage of medication were the most omitted.

The articles in the present review presented a wide range of drugs that have alcohol excipients in their formulas. Among the most cited were phenobarbital (an anticonvulsant and sedative), dexamethasone (a

corticosteroid), and clindamycin (an antibiotic). Nonetheless, few articles mentioned the dosages that were administered to newborns in their text (Table 1). Among the 28 studies, seven mentioned the dosages of the following drugs: sulfadiazine, sulfamethoxazole, dexamethasone, and paracetamol [31,36,39,45,48,34,47].

Some other data were as scarce as the medication dosage, including whether the baby was born term or preterm (Table 1). Only eight studies mentioned the number of weeks at which the babies were born, and these papers described whether the baby was preterm or term [27,34,35,37,39,42,47,48]. Notably, prematurity and low body weight are aggravating factors with regard to alcohol exposure and associated with poor development of the newborn [5]. Sadeck et al. (2014) studied children who did not reach 1 kg at birth (400-999 g). Asensi, Solari, and Hofer (1994) presented a case of a child who was born at less than 2 kg [42,36].

The length of stay in the neonatal unit (Table 1) was rarely found in the articles. Only five articles mentioned the follow-up time or mean time of hospitalization of these babies in the NICUs [32,33,39,43,48].

The most available information was the type of study and type of hospital (public, private, or university-affiliated). Most studies were conducted in public hospitals or university-affiliated hospitals. Within the type of study among the 28 articles (Fig. 3), 10 were cross-sectional studies, and seven were cohort studies. Three studies were not categorized by the authors.

Notably, none of the studies that were reviewed herein mentioned how much alcohol excipient was present in the formulations that were applied to the babies. The dose of alcohol excipient for a child cannot exceed 0.25 g/L and should be lower for preterm babies [49].

3.2 Risk of bias assessment

The risk of potential bias in the experimental design and data collection of the selected articles was assessed using the Cochrane RoB2 tool (Fig. 4). Briefly, 16 questions were assembled and subdivided into five domains. Each of these questions was then rated as “yes” (low risk of bias), “no” (high risk of bias), or “unclear” (unclear risk of bias - i.e., if there were insufficient data to assess the risk of bias).

Only one domain (Domain 3) of the five domains had a low risk of 100%. Domain 3 (bias due to missing outcome data) and Domain 5 (bias due to the selection of the reported result) had the lowest risk of bias. Domain 2 (bias due to deviations in interventions) and Domain 4 (bias due to outcome measurements) had the highest risk of bias. Domain 2 had risk above 63%. There was an unclear risk of bias in all domains, except for Domain 3. All 28 articles that were reviewed herein had an unclear risk of bias. The highest percentage (46%) was for Lomivorotov et al. (2020) [39]. The smallest percentages were for Zhang et al. (2005) [29], Bischoff et al. (2016) [27], and Marcon, Vieira, and De Moraes (2014) [25], with 11% each.

Many articles in certain domains could not be fully evaluated because of the type of study. Several articles could not be evaluated by Domain 1 because they were not clinical trials and thus did not have a randomization process. Most articles were concerned with gathering and presenting existing data from medical records.

When evaluating each of the 28 articles, the lowest risk of bias (55.6%) was presented in Moraes et al. (2013) [22]. The highest risk was presented in Bischoff et al. (2016) [27], Marcon, Vieira, and De Moraes (2014) [25], and Zhang et al. (2015) [29], with a total risk of 44% (Fig. 5).

4. Discussion

The present systematic review analyzed studies that reported the administration of drug with alcohol excipients to newborns in the Brazilian health system. Neonatal exposure is linked to such risks as alcohol

dependence throughout adulthood and anxiety-related problems [50]. This type of exposure leads to problems beyond the post-birth period. In adulthood, prenatal exposure can contribute to alcohol-related disorders at a relatively young age, around 21 years old [51]. In animal models, some other problems are described. In mice, prenatal alcohol exposure results in deficits in spatial learning and memory in adolescence and adulthood [52], deficits in trait fear conditioning [53], and impairments in the acquisition of passive avoidance [54].

Most data were obtained from the public education system and from studies that were linked to public universities. Data from private hospitals are rare as are descriptions of medication dosage, length of stay, birth weight, and weeks of gestation. The lack of information on dosage poses a great risk. Dosages that are given to children often exceed dosages for adults, causing such problems as vomiting, diarrhea, metabolic acidosis, seizures, and gasping [55]. Notably, there is no safe level of exposure to alcohol excipients by neonates. Most data were obtained from articles with adults and later adapted to babies [5]. In preterm babies, most bodily systems and organs are not fully developed, such as the kidneys, resulting in different processes that are available to metabolize these excipients [56].

Birth weight and gestational weeks are extremely important data. Premature babies are developmentally immature, both physically and cerebrally [57]. Exposure to alcohol causes problems for preterm infants and can lead to preterm birth [58]. Prematurity is often associated high blood pressure, cardiac dysfunction, obstructive lung disease, elevated blood glucose, and mental health problems [59].

Dilution errors are not uncommon in the Brazilian health system, as stated in some articles [60,61,62,63,64]. The health regulatory agency, ANVISA, has no restrictions on drugs with alcohol excipients, which further aggravates this situation. Additionally, drug dilutions errors should also be considered. Cesario (2020) reported a higher danger of dilution error for at

least two drugs that were mentioned in the present review, phenobarbital and dexamethasone [65].

Two of the most cited drugs that were addressed in the present review are used to control epilepsy, phenobarbital and phenytoin. Although they present a good effect in the short term [66], these medications can be harmful if used in the long term, especially considering that their excipients are harmful to health. The corticosteroid dexamethasone is also frequently used in newborns to combat various states of inflammation, many of them successfully. However, dexamethasone can cause long-term problems and affect sleep patterns, mood, and behavior [67]. These effects may be aggravated in newborns who are exposed to alcohol excipients. Although much research has investigated the safety and harmful effects of drugs, little is known about the effects of alcohol excipients, especially in the Brazilian health system.

By assessing the risk of bias based on RoB2, we found that most studies did not have a control group and an experimental group. Most of the articles were surveys of hospital data. Among the 28 studies, only one presented such groups [39]. Most studies had an unclear risk of bias for many of the domain questions, thus demonstrating the lack of important information, especially concerning study designs. This impacts the reproducibility of results (i.e., the ability to obtain the same results under the same test conditions) [68]. More descriptive information was given for the domain that evaluated the risk of bias due to missing outcome data. The effect for attributing the intervention and measurements showed high risk of bias, which in turn may jeopardize the reliability of healthcare interventions [69].

The present findings may improve our understanding of the dangers of alcohol consumption during the prenatal period and exposure to alcohol and its excipients in neonates. We found that the data point to an even greater risk of these medications with alcohol excipients in preterm and low-birth-weight babies, who already can have a series of problems compared with full-term babies. Moreover, it is important to point out that

many of the studies selected for this systematic review do not provide information about dosage, length of treatment, gestational age, or weight of newborns. Such information is very important to determine the potential harmful effects of drug excipients (Table 2), especially if we consider that the tolerance limits for the administration of alcohol excipients are often exceeded and that there is risk for a cumulative effect of these alcohols in the developing body [15]. Thus, exposure of newborns to alcohol excipients in the Brazilian health system should be considered as a serious matter.

5. References

- 1- Wilhoit LF, Scott DA, Simecka BA. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Characteristics, Complications, and Treatment. *Community Ment Health J.* 2017;53(6):711–8.
- 2- Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *Lancet Neurol.* 2019;18(8):760–70.
- 3- Denny LA, Coles S, Blitz R. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):515–22.
- 4- May PA, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, Joubert B, et al. Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):502–12.
- 5- Akinboni TO, Davis NL, Falck AJ, Bearer CF, Mooney SM. Excipient exposure in very low birth weight preterm neonates. *J Perinatol.* 2018;38(2):169–74.
- 6- Medina AE. Fetal alcohol spectrum disorders and abnormal neuronal plasticity. *Neuroscientist.* 2011;17(3):274–87.
- 7- Kelly SJ, Pierce DR, West JR. Microencephaly and hyperactivity in adult rats can be induced by neonatal exposure to high blood alcohol concentrations. *Exp Neurol.* 1987;96(3):580–93.
- 8- Thomas JD, Garrison M, O'Neill TM. Perinatal choline supplementation attenuates behavioral alterations associated with neonatal alcohol exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol.* 2004;26(1):35–45.
- 9- Barron S, Kelly SJ, Riley EP. Neonatal alcohol exposure alters suckling behavior in neonatal rat pups. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39(2):423–7.
- 10- Barron S, Riley EP. Passive avoidance performance following neonatal alcohol exposure. *Neurotoxicol Teratol.* 1990;12(2):135–8.

- 11- Hamilton GF, Murawski NJ, St.cyr SA, Jablonski SA, Schiffino FL, Stanton ME, et al. Neonatal alcohol exposure disrupts hippocampal neurogenesis and contextual fear conditioning in adult rats. *Brain Res.* 2011;1412:88–101.
- 12- Jégou S, El Ghazi F, De Lendeu PK, Marret S, Laudenbach V, Uguen A, et al. Prenatal Alcohol Exposure Affects Vasculature Development in the Neonatal Brain. *Ann Neurol.* 2012;72(6):952–60.
- 13- Macchione AF, Anunziata F, Haymal BO, Abate P, Molina JC. Brief ethanol exposure and stress-related factors disorganize neonatal breathing plasticity during the brain growth spurt period in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(4):983–98.
- 14- De Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):13.
- 15- Valeur KS, Hertel SA, Lundstrøm KE, Holst H. The Cumulative Daily Tolerance Levels of Potentially Toxic Excipients Ethanol and Propylene Glycol Are Commonly Exceeded in Neonates and Infants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(5):523–30.
- 16- Vijayakumar A, Sharon E V., Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm.* 2014;5(2):49.
- 17- Gariel C, Cogniat B, Desgranges FP, Chassard D, Bouvet L. Incidence, characteristics, and predictive factors for medication errors in paediatric anaesthesia: a prospective incident monitoring study. *Br J Anaesth.* 2018;120(3):563–70.
- 18- Escrivá Gracia J, Brage Serrano R, Fernández Garrido J. Medication errors and drug knowledge gaps among critical-care nurses: A mixed multi-method study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):1–9.
- 19- Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy

and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(3):e290–9.

20- Roozen S, Peters GJY, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Curfs L. Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(1):18–32.

21- Borges APDS, Campos MSDA, Pereira LRL. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):425–31.

22- Moraes CG, Mengue SS, Tavares NUL, Dal Pizzol T da S. [Drug use among children between zero and six years old: a population baseline study in the south of Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2013;18(12):3585–93.

23- Diniz LMO, Maia MMM, De Oliveira Y V, Mourão MSF, Couto A V, Mota VC, et al. Study of complications of varicella-zoster virus infection in hospitalized children at a reference hospital for infectious disease treatment. *Hosp Pediatr*. 2018;8(7):419–25.

24- Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population-based study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):529–34.

25- Marcon ACC, Vieira MC, Morais MB de. Pediatrician's knowledge on the management of the infant who cries excessively in the first months of life. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(2):187–92.

26- Menezes AP de O, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, dos Santos RCN, Carvalho M da GS, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000–2007. *Vaccine*. 2011;29(6):1139–44.

27- Bischoff AR, Friedrich L, Cattan JM, De Freitas Uberti FA. Incidence of symptomatic congenital toxoplasmosis during ten years in a Brazilian hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Nov 28;35(12):1313–6.

- 28- Cruz MJB, Dourado LFN, Bodevan EC, Andrade RA, Santos DF. Medication use among children 0-14 years old: population baseline study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(6):608–15.
- 29- Zhang L, Mendoza R, Costa MMG, Ottoni EJG, Bertaco AS, Santos JCH, et al. Antibiotic Use in Community-Based Pediatric Outpatients in Southern Region of Brazil. *J Trop Pediatr*. 2005;51(5):304–9.
- 30- Rabahi MF, Rodrigues AB, Mello FQ, Almeida Netto JC, Kritski AL. Noncompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2002;6(2):63–73.
- 31- Carellos EVM, de Andrade JQ, Romanelli RMC, Tibúrcio JD, Januário JN, Vasconcelos-Santos DV, et al. High Frequency of Bone Marrow Depression During Congenital Toxoplasmosis Therapy in a Cohort of Children Identified by Neonatal Screening in Minas Gerais, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(12):1169-1176.
- 32- Dornelles AD, Calegari LH, de Souza L, Ebone P, Tonelli TS, Carvalho CG. The Unlicensed and Off-label Prescription of Medications in General Paediatric Ward: An Observational Study. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):62–6.
- 33- Lima E da C, Camarinha BD, Ferreira Bezerra NC, Panisset AG, Belmino de Souza R, Silva MT, et al. Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Front Pharmacol*. 2020;11:1886.
- 34- Freitas FT de M, Romero GAS. Early-onset neonatal sepsis and the implementation of group B streptococcus prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: a descriptive study. *Brazilian J Infect Dis*. 2017;21(1):92–7.
- 35- Capobiango JD, Mitsuka Breganó R, Navarro IT, Rezende Neto CP, Barbante Casella AÔM, Ruiz Lopes Mori FM, et al. Congenital

toxoplasmosis in a reference center of Paraná, Southern Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2014;18(4):364–71.

36- Asensi MD, Solari CA, Hofer E. A *Salmonella agona* outbreak in a pediatric hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1994;89(1):1–4.

37- Carvalho MDCG, Ximenes RAA, Montarroyos UR, da Silva PFS, Andrade-Valença LPA, Eickmann SH, et al. Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. *Epilepsia.* 2020;61(3):509–18.

38- Lima E da C, Matos GC de, Vieira JM de L, Gonçalves IC da CR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(6):682–8.

39- Lomivorotov V, Kornilov I, Boboshko V, Shmyrev V, Bondarenko I, Soynov I, et al. Effect of Intraoperative Dexamethasone on Major Complications and Mortality Among Infants Undergoing Cardiac Surgery: The DECISION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(24):2485–92.

40- Fabretti S de C, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos. *Cad Saude Publica.* 2018;34(9). Portuguese.

41- De Melo Inagaki AD, Carvalheiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Trop Med Int Heal [Internet].* 2012 Nov;17(11):1349–55.

42- Sadeck LSR, Leone CR, Procianoy RS, Guinsburg R, Marba STM, Martinez FE, et al. Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(6):616–23.

- 43- Leal KDB, Leopoldino RWD, Martins RR, Veríssimo LM. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(2):185–9.
- 44- Weiderpass E, Béria JU, Barros FC, Victora CG, Tomasi E, Halpern R. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do Sul do Brasil. *Rev Saude Publica*. 1998;32(4):335–44. Portuguese.
- 45- Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*. 2012;36(4):180–6.
- 46- Bhering M, Duarte R, Kritski A. Predictive factors for unfavourable treatment in MDR-TB and XDR-TB patients in Rio de Janeiro State, Brazil, 2000-2016. *PLoS One*. 2019;14(11):e0218299.
- 47- Dias TZ, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Rehder PM, Nomura ML, et al. Evaluation of prenatal corticosteroid use in spontaneous preterm labor in the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;139(2):222–9.
- 48- Spironello RA, Botura-Amado C, Balensiefer TK, de Barros Carvalho MD, Corrêa DAM, Cuman RKN. A Report on Antibiotic Management of Neonatal Sepsis Caused by *Enterobacter* spp. *Trop J Pharm Res*. 2015;14(11):2131–4.
- 49- Christiansen N. Ethanol exposure through medicines commonly used in paediatrics. *Arch Dis Child - Educ & Pract Ed*. 2015;100(2):101 LP – 104.
- 50- Bosse KE, Chiu VM, Lloyd SC, Conti AC. Neonatal alcohol exposure augments voluntary ethanol intake in the absence of potentiated anxiety-like behavior induced by chronic intermittent ethanol vapor exposure. *Alcohol*. 2019;79:17–24.
- 51- Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O’Callaghan M, Najman JM, Bor W. In Utero Alcohol Exposure and Prediction of Alcohol Disorders in Early

Adulthood: A Birth Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1009–16.

52- Wagner JL, Zhou FC, Goodlett CR. Effects of one- and three-day binge alcohol exposure in neonatal C57BL/6 mice on spatial learning and memory in adolescence and adulthood. *Alcohol*. 2014;48(2):99–111.

53- Schreiber WB, Hunt PS. Deficits in trace fear conditioning induced by neonatal alcohol persist into adulthood in female rats. *Dev Psychobiol*. 2013;55(4):352–60.

54- Hamilton GF, Hernandez IJ, Krebs CP, Bucko PJ, Rhodes JS. Neonatal alcohol exposure reduces number of parvalbumin-positive interneurons in the medial prefrontal cortex and impairs passive avoidance acquisition in mice deficits not rescued from exercise. *Neuroscience*. 2017;352:52–63.

55- Garcia-Palop B, Movilla Polanco E, Cañete Ramirez C, Cabañas Poy MJ. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):238–42.

56- Arant BS. Postnatal development of renal function during the first year of life. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(3):308–13.

57- Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(8):48.

58- Sokol RJ, Janisse JJ, Louis JM, Bailey BN, Ager J, Jacobson SW, et al. Extreme Prematurity: An Alcohol-Related Birth Effect. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(6):1031–7.

59- Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):305–14.

60- Costa LA, Valli C, Alvarenga AP. Medication dispensing errors at a public pediatric hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008;16(5):812–7.

- 61- Belela ASC, Pedreira M da LG, Peterlini MAS. Erros de medicação em pediatria. *Rev Bras Enferm.* 2011;64(3):563–9. Portuguese.
- 62- Veloso IR, Telles Filho PCP, Durão AMS. [Identification and analysis of errors in the preparation of drugs in a pediatric hospital unit]. *Rev Gauch Enferm.* 2011;32(1):93–9.
- 63- Yamamoto MS, Peterlini MAS, Bohomol E. Notificação espontânea de erros de medicação em hospital universitário pediátrico. *Acta Paul Enferm.* 2011;24(6):766–71. Portuguese.
- 64- Melo LR, Pedreira MLG. Erros de medicação em pediatria: análise da documentação de enfermagem no prontuário do paciente. *Rev Bras Enferm.* 2005;58(2):180–5. Portuguese.
- 65- Cesario MSA, Carneiro AMF, Dolabela MF. Atuação do farmacêutico no cuidado ao neonato cardiopata. *Res Soc Dev.* 2020;9(11):e66191110354.
- 66- Livanainen M, Savolainen H. Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983;97:49–67.
- 67- Daniel LC, Li Y, Kloss JD, Reilly AF, Barakat LP. The impact of dexamethasone and prednisone on sleep in children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer.* 2016;24(9):3897–906.
- 68- Cozza RC, Souza LFM de, Zeferino RR da F, Neves MDM das, Souza RM de, Tanaka DK, et al. Uma abordagem sobre reprodutibilidade de resultados e fragmentação de partículas abrasivas em ensaios de desgaste micro-abrasivo por esfera rotativa. *Tecnol. Metal. Mater. Min.* 2013;6(4):237-244. Portuguese.
- 69- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829).

70- DailyMed. Dailymed.nlm.nih.gov. 2021. Available from:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>

71- Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products.
Accessdata.fda.gov. 2021. Available from:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>

72- Medicines Agency E. Committee for Human Medicinal Products
(CHMP) Questions and answers on propylene glycol used as an excipient
in medicinal products for human use End of consultation (deadline for
comments). 2017. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf

Table 1. Research data, articles, type of study, term or preterm, gestational age, birth weight, length of stay, drug dosage, drug, and type of hospital.

Article	Type of study	Term or Preterm	Gestational age	Birth weight	Length of stay	Drug dosage	Drug	Type of Hospital
Borges, Campos and Pereira, 2013	cross-sectional	term	x	x	x	x	Phenobarbital Phenytoin Diazepam Paracetamol Nistatin Ibuprofen	University associated
Moraes et al., 2013	cross-sectional	x	x	x	x	x	Cindamycin Sulfamethoxazole and/or Trimethoprim Acyclovir	x
Diriz et al., 2018	cohort	x	x	x	median duration of hospitalization was 5 days (IQR 25%-75%: 3-7 days).	x		University associated
Dalbem et al., 2015	cross-sectional	term and preterm	x	2000 g ≤ weight < 2500 g - 2 2500 g ≤ weight ≤ 3000 g - 5 Weight > 3000 g - 11	x	x	Phenobarbital	x
Marcon, Vieira and de Moraes, 2014	cross-sectional	x	x	x	x	x	Paracetamol Cindamycin Sulfamethoxazole	x
Menezes et al., 2011	descriptive	x	x	x	x	x		Public and Private
Blachoff et al., 2016	review of patients	term and preterm	Gestational age at birth (weeks) → 38.58±1.17	Birth weight (g) 2976.61±504	x	x	Sulfadiazine Folic Acid	University associated
Ouzar et al., 2014	descriptive	x	x	x	x	x	Paracetamol	x
Zhana et al., 2005	cross-sectional	x	x	x	x	x	Quartromycin	x
Rabahi et al., 2002	cohort	x	x	x	x	x	Pyrazinamide	Public
Carvalho et al., 2017	cohort	term and preterm	x	Median weight - 2.9 kg (2.6 - 3.3 kg)	x	Sulfadiazine (100mg/kg/day in two daily doses) Folic acid was continuously at a dose of 7.5mg three times a week	Sulfadiazine Folic Acid	University associated
Dornelles et al., 2019	cross-sectional study	x	x	x	median length of stay: 24 days length of stay ranged from one to 113 days	x	Phenobarbital Ibuprofen	University associated
Limt et al., 2020	cross-sectional	x	x	x	x	x	Phenobarbital Phenytoin	Public
Freitas and Romero, 2017	descriptive study	term and preterm	median gestational age was 31 weeks (24-41 weeks)	median birth weight was 1307.5 g (470-3600 g)	x	Cindamycin 900mg IV every 8 hours until delivery	Cindamycin	Public
Capobianco et al., 2014	descriptive study	x	Gestational age at delivery ranged from 26.2 to 41 weeks (median 36 weeks)	Their birth weights ranged from 1150 to 3800 g (median 2585 g), and 11 children (37.9%) had birth weights < 2500 g.	x	x	Sulfadiazine, Folic Acid	University associated
Azari, Solati and Hafez, 1994	x	term and preterm	x	body weight → 1612 g	x	Sulfamethoxazole → 125/ 23.75 mcq	Sulfamethoxazole	Public
Carvalho et al., 2020	cohort	term	For children born at term (ie, gestational age ≥ 37 weeks).	x	x	x	Phenobarbital Phenobarbital Ibuprofen Cindamycin Phenytoin	University associated
Limt et al., 2019	cross-sectional	x	x	x	x	x		x
Lomivorotov et al., 2020	possible experimental	term	Born after 37 weeks	x	the follow-up period was 30 days after enrollment or the end of hospitalization if it was longer than 30 days.	Dexamethasone → 1 mg/kg	Dexamethasone	x
Fabresi et al., 2018	cohort	x	x	x	x	x	Amiodarone Phenytoin	University associated
Inaiki et al., 2012	x	x	x	x	x	x	Sulfadiazine Folic Acid	University associated
Sadock et al., 2014	cohort	preterm	GA → < 33 weeks	Birth weight → 400g - 999g	x	x	Ibuprofen Phenobarbital Phenytoin Diazepam Acyclovir	University associated and Public
Loel et al., 2016	cross-sectional	x	x	x	the mean length of stay was 7.7±2.3 days	x		University associated
Weiderpass et al., 1998	x	x	x	x	x	x	Nistatin Ibuprofen	x
Des Santos and Heinick, 2012	cross-sectional	x	x	x	x	x	Phenobarbital Paracetamol	Public
Bhening, Duarte and Krieger, 2019	cohort	x	x	x	x	x	Pyrazinamide	x
Das et al., 2017	cross-sectional	preterm	Among the neonatal outcomes, the mean age at delivery was 28 weeks in neonates delivered before 32 weeks of gestation and was 32.5 for those delivered at 32-34 weeks. Among neonates delivered at 34-36 weeks, the mean length of gestation at delivery was 34.7 weeks for those who had prenatal corticosteroids administered and was 35.3 weeks among those who did not.	x	x	four 6 mg doses of intramuscular Dexamethasone 12 hours apart	Dexamethasone	Public
Sironello et al., 2015	report on a case	preterm	34 weeks and two days of gestation	2.14 kg	more than 30 days	Dexamethasone (0.3mg, i.v., 6 h)	Dexamethasone	Public

Table 2. Dosage and maximum potency per unit of alcohol excipients.

Drugs	Dosage or Percentage of excipients ¹	Maximum Potency per unit ²	Maximum Daily Exposure ²	Route ³
Phenobarbital	PROPYLENE GLYCOL: 0.678 ml in 1 ml BENZYL ALCOHOL: 0.015 ml in 1 ml	Benzyl Alcohol: 180 mg	Propylene Glycol: 4000 mg Benzyl Alcohol: 500 mg	intravenous and intramuscular
Phenytoin	PROPYLENE GLYCOL: 0.4 ml	N/A	Propylene Glycol: 4000 mg Propylene Glycol: 4000 mg	intravenous
Diazepam	PROPYLENE GLYCOL: 40%	N/A		intravenous
Paracetamol	PROPYLENE GLYCOL: 1 mg/kg/day in pre-term and term neonates ³	N/A	N/A	oral
Nystatin	PROPYLENE GLYCOL: N/A	N/A	Propylene Glycol: 6113 mg	topical
Ibuprofen	PROPYLENE GLYCOL: N/A	N/A	N/A	oral
Clindamycin	BENZYL ALCOHOL: 9.45 mg	N/A	Benzyl Alcohol: 180 mg	intravenous
Sulfamethoxazole	BENZYL ALCOHOL: 10 mg per ml PROPYLENE GLYCOL: 40%	N/A	Benzyl Alcohol: 1620 mg Propylene Glycol: 16624 mg	intravenous
Acyclovir	PROPYLENE GLYCOL: 1 mg/kg/day in pre-term and term neonates ³	N/A	N/A	topical
Suldaizine	PROPYLENE GLYCOL: N/A	N/A	Propylene Glycol: 6113 mg	topical
Folic Acid	BENZYL ALCOHOL: 15 mg	Benzyl Alcohol: 180 mg	Benzyl Alcohol: 500 mg	intravenous and intramuscular
Dexamethasone	PROPYLENE GLYCOL: N/A	N/A	Propylene Glycol: 9306 mg	oral
Clarithromycin	ETHANOL: N/A	N/A	N/A	oral
Pyrazinamide	N/A	N/A	N/A	N/A
Amiodarone	BENZYL ALCOHOL: 0.73 mg in 1 ml	Benzyl Alcohol: 180 mg	N/A	intravenous

1DailyMed/National Institutes of Health (NIH) [70], 2Food and Drugs Administration (FDA) [71], 3European Medicines Agency (EMA) [72], N/A, Not Available

Figure Legends

Figure 1. Flow diagram of article identification and inclusion based on PRISMA guidelines.

Figure 2. Name and number of times drugs with alcohol excipients were identified in the selected studies.

Figure 3. Types of studies included in the present review, including cross-sectional studies, cohort studies, descriptive studies, undefined studies, reviews of patients, prospective studies, possible experimental studies, and case reports.

Figure 4. Risks in the five domains of RoB2.

Figure 5. Risks identified in each of the 28 articles

Figure 1

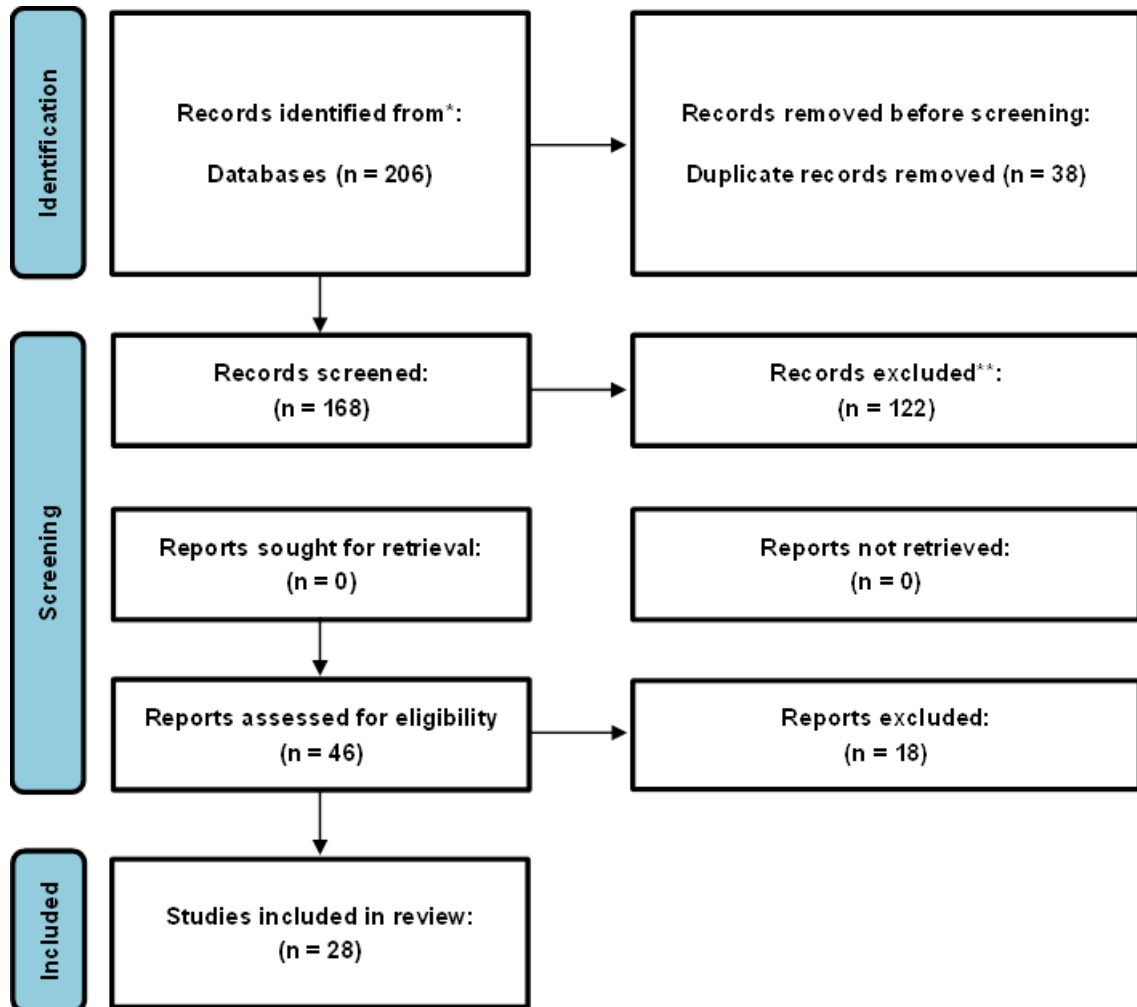


Figure 2

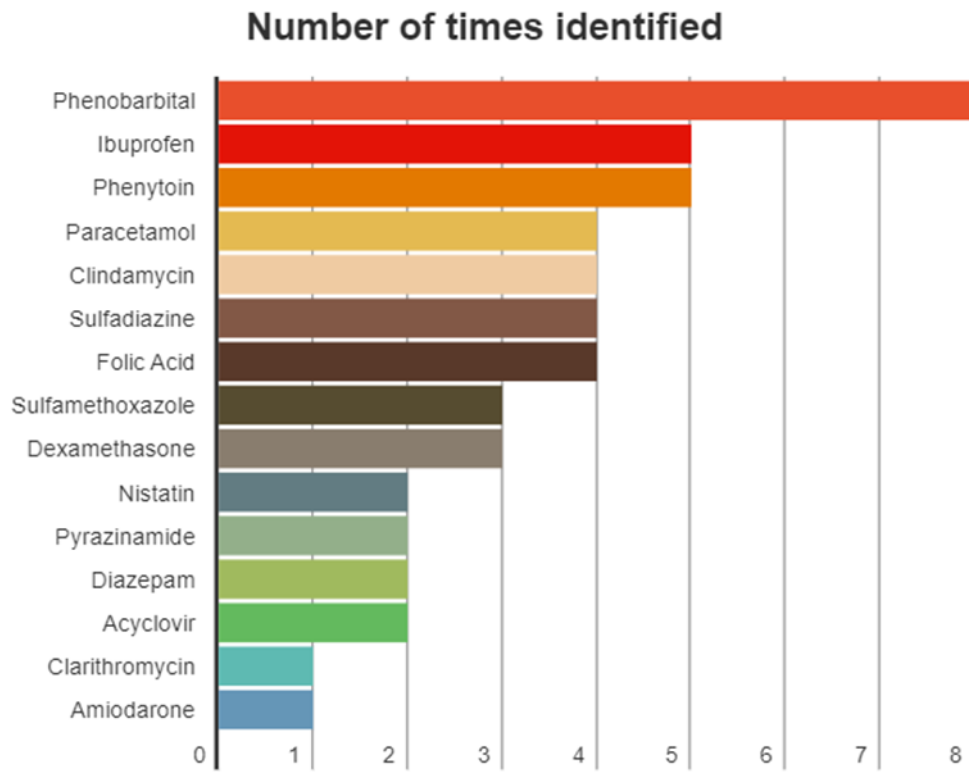


Figure 3

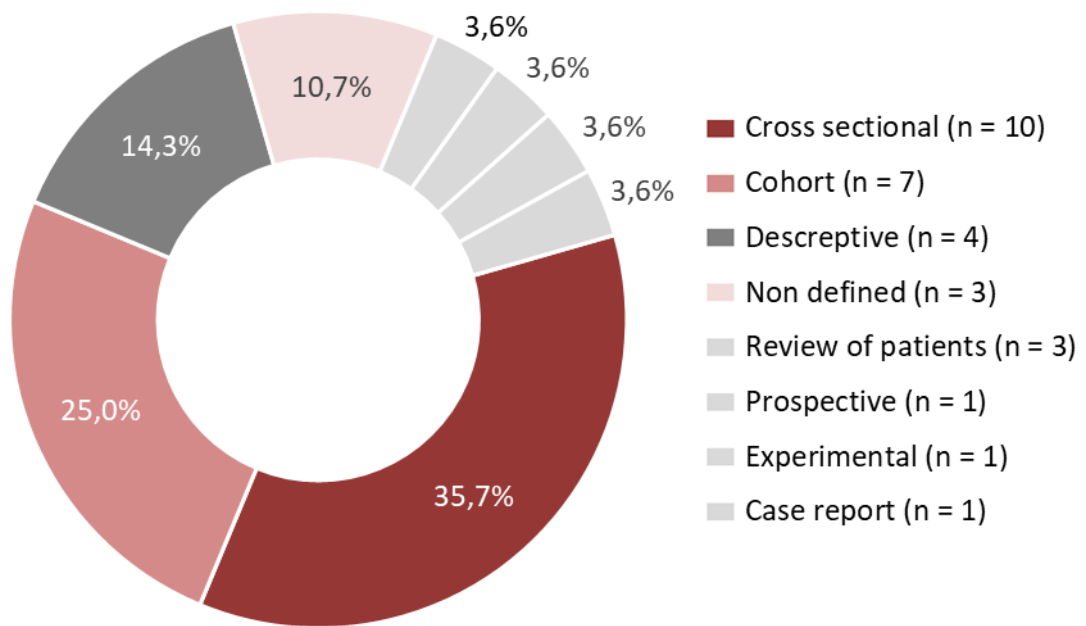


Figure 4

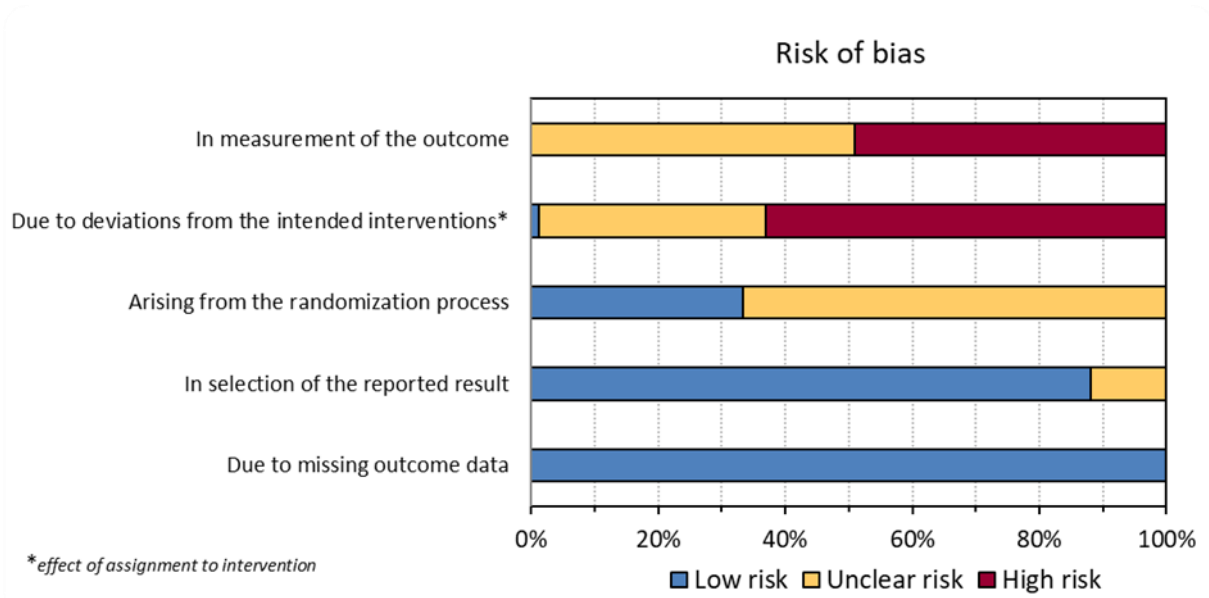
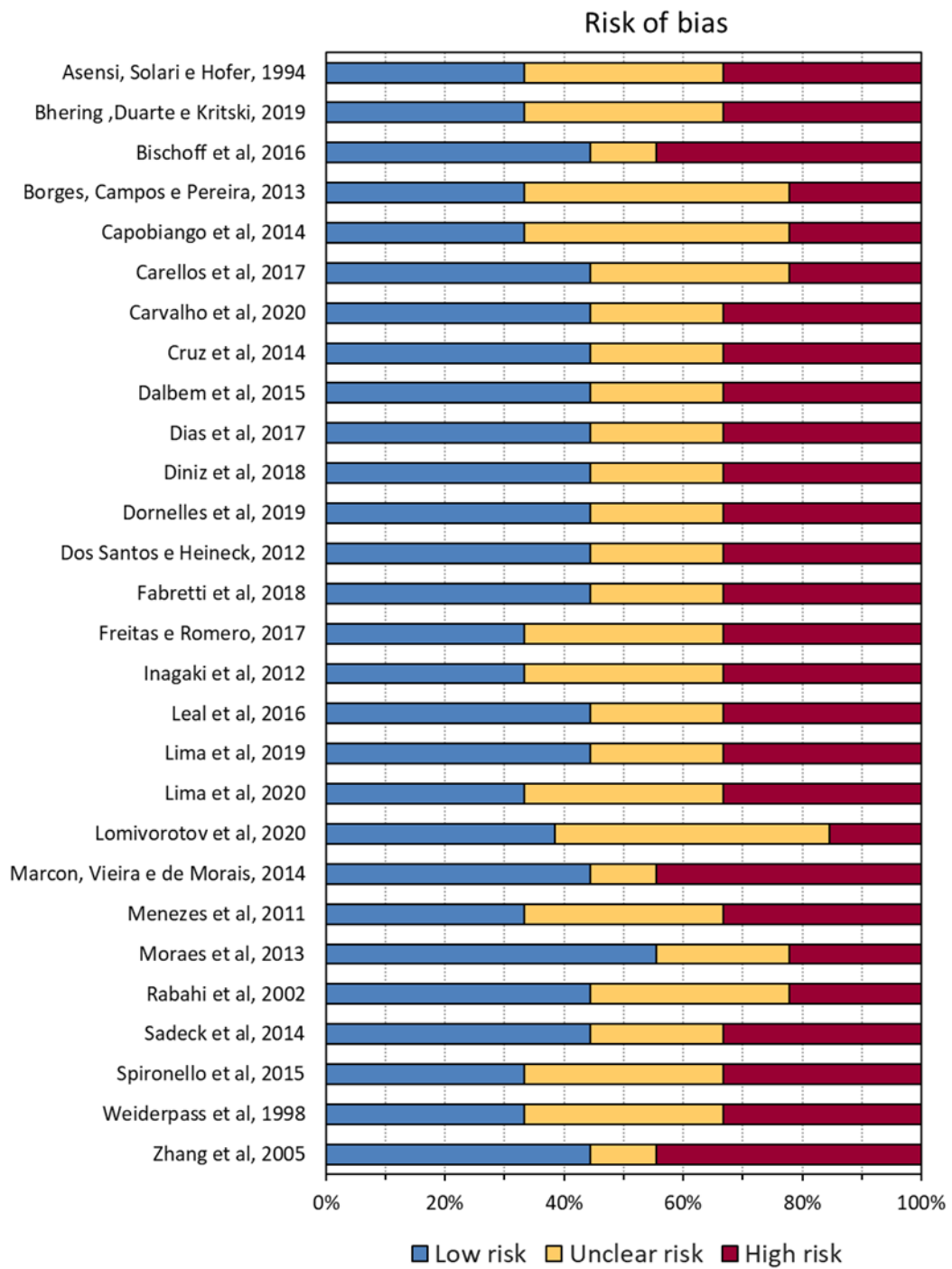


Figure 5



SUPPLEMENTARY MATERIAL

The following search strategy was used on Pubmed and slightly adapted to the other databases:

Pubmed 89 resultados

(neonatal OR neonato OR "recém-nascido*" OR neonate OR neonatus OR "newly born baby" OR "newly born child" OR "newly born infant" OR "infant*, newborn" OR "newborn infant*" OR newborn* OR neonate* OR NICU OR "terapia intensiva neonatal" OR "unidade de terapia intensiva neonatal" OR "UTI neonatal" OR "enfermagem neonatal" OR "Newborn Intensive Care Unit*" OR "Neonatal Intensive Care Unit*" OR "Newborn Intensive Care Units (NICU)" OR "Neonatal ICU*" OR "Newborn ICU*" OR "ICU*, Newborn" OR "Neonatal Intensive Care Unit*" OR "ICU*, Neonatal" OR "intensive care unit, newborn" OR "intensive care units, neonatal" OR "neo-natal intensive care unit" OR "neonatal intensive care department" OR "newborn intensive care department" OR "NICU* (neonatal)") AND (aciclovir OR acyclovir O alprostadiol OR amiodarona OR ancoron OR amiodarone OR beractanto claritomicina OR clarithromycin OR clindamicina OR clinagel OR clindamycin OR dexametasona OR bexeton OR cortidex OR decadron OR dexametrat OR dexamex OR dexamethasone OR diazepam OR fenitoína OR fenital OR phenytoin OR fenobarbital OR phenobarbital OR fitomenadiona OR vikatron OR "vita k" OR phytomenadione OR "heparina sódica" OR hepamax-s OR "sodium heparin" OR ibuprofeno OR alivium OR ibuprofen OR nistatina OR micostatin OR nystatin OR paracetamol OR dorfenol OR sulfametoxanol OR "bactrim f" OR sulfamethoxazole OR "ácido fólico" OR "folic acid" OR pirazinamida OR pyrazinamide OR sulfadiazine OR sulfadiazine) AND (brazil[tw] OR brasil[tw])

Textwords [tw] includes most fields that have text in them (but not Affiliation field or Author field)

Table S1: ROB 2 domain questions:

RoB 2
Domain 1
Was the allocation sequence random?
Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions
Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?
Domain 2
Were participants aware of their assigned intervention during the trial?
Were carers and people delivering the interventions aware of participants assigned intervention during the trial?
Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?
Domain 3
Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?
Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?
Domain 4
Was the method of measuring the outcome inappropriate?
Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?
Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?
Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?
Domain 5
Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that included multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?
Were multiple eligible analyses of the data?