

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**ERIKA GOMES DE SOUZA**

**PERFIL DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

**CAMPO GRANDE, MS**

**2017**

**ERIKA GOMES DE SOUZA**

**PERFIL DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal.

**CAMPO GRANDE - MS**

**2017**

**ERIKA GOMES DE SOUZA**

**PERFIL DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM UM HOSPITAL DE ENSINO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre.

CAMPO GRANDE, 07 DE MARÇO DE 2017.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal  
Orientadora

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Lúcia Alves de Arruda  
Avaliadora

---

Farmacêutica Dr<sup>a</sup> Vanessa Marcon de Oliveira  
Avaliadora

*Dedico este trabalho...*  
*A minha mãe, pelo empenho e amor a mim atribuído.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por sempre me guiar e por me dar forças para seguir em minha trajetória.

Ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian de Campo Grande por oportunizar e permitir mais este avanço na minha vida profissional.

Às farmacêuticas da Farmácia Escola pelo apoio e incentivo durante o período de realização do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia por ter me apoiado, em especial, o secretário Luiz Fernando por ter me auxiliado pacientemente sempre quando precisei.

À minha orientadora, Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal, pela confiança depositada em mim e pela paciência no desenvolvimento deste trabalho ao longo destes anos. Minha eterna admiração.

Aos meus pais, Elane e Helio, pelo incentivo, exemplo e perseverança na busca pelo conhecimento.

Ao meu marido, Bruno, pelo companheirismo, amor, paciência e incentivo, sempre ao meu lado, que venceu comigo todas as etapas.

Ao meu sobrinho, Deyvison, por me proporcionar momentos felizes.

A minha irmã, Evelyn, por toda a força e apoio.

Aos familiares e amigos pelo incentivo neste período, o meu muito obrigado.

*“É coisa preciosa, a saúde, e a única, em verdade,  
que merece que em sua procura empreguemos não  
apenas o tempo, o suor, a pena, os bens, mas até a  
própria vida; tanto mais que sem ela a vida acaba  
por tornar-se penosa e injusta.”*

**Michel de Montaigne**

## RESUMO

A população pediátrica passa por mudanças fisiológicas ao longo do seu desenvolvimento que interferem na farmacocinética e, conseqüentemente, na segurança e efetividade do tratamento farmacológico. Menos de 50% dos medicamentos utilizados em crianças foram investigados para população pediátrica. A ausência de rotulagem adequada, polifarmácia, formulações inadequadas, variabilidade nas práticas de dosagem, dificuldades para avaliar os efeitos farmacodinâmicos, imaturidade e disfunção dos órgãos aumentam ainda mais o risco de utilização de medicamentos em crianças. A escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração do tratamento, diminuem a probabilidade de reações adversas a medicamentos e elevam a segurança e eficácia dos tratamentos estabelecidos. O uso de medicamentos *off-label* e não licenciados são utilizados com frequência, contribuindo para o aumento da complexidade no tratamento do paciente pediátrico. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil da prescrição de medicamentos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Foi realizado estudo de coorte retrospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de ensino no período de janeiro a dezembro/2014. Foram estudadas variáveis relacionadas ao sexo, idade gestacional ao nascimento, peso ao nascer, causas da internação, medicamentos prescritos (via de administração, apresentação, forma farmacêutica, frequência de administração e dose). Os medicamentos prescritos foram classificados em licenciados, não licenciados e *off-label* de acordo com critérios brasileiros utilizando o bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e bulas dos fabricantes. Estes também foram classificados de acordo com critérios adotados nos Estados Unidos utilizando a base de dados DrugDex da Micromedex. Os recém-nascidos foram distribuídos em três grupos: recém-nascido pré-termo, recém-nascido a termo e recém-nascido pós-termo. Foram analisados 146 prontuários, sendo que 57,5% pertenciam ao sexo masculino e 71,9% eram de recém-nascido pré-termo. A idade gestacional média ao nascimento foi de 34,06. O peso médio ao nascer foi de 2,27kg. Houve diferença estatística significativa entre idade gestacional média ao nascimento e peso ao nascimento entre os três grupos estudados. A principal causa de internação foi a prematuridade (67,1%). Foram prescritos 67 medicamentos diferentes representando 2119 itens de prescrição com média de 14,51 itens por paciente. Os antimicrobianos de uso sistêmico foram os mais prescritos (24,5%). Entre os medicamentos prescritos, 31,3% foram classificados como não licenciados pelos critérios brasileiros e 25,4% pelos critérios americanos. Dos 2119 itens de prescrição, O uso de medicamentos *off-label*, de acordo com os critérios de licenciamento brasileiro, foi de 55,6% e americano de 53,6%. Os resultados do presente estudo confirmam o uso elevado de medicamentos não licenciados e *off-label* na unidade estudada. Isso, sugere a necessidade de estudos prospectivos, para identificar possíveis riscos advindos da exposição a esses medicamentos, servindo como parâmetros para futuras padronizações, uma vez que, por razões éticas, esta faixa etária não participa de estudos clínicos.

**Descritores:** Neonatos. Medicamento. Uso *Off-label*. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

## ABSTRACT

The pediatric population undergoes physiological changes throughout its development that interfere in the pharmacokinetics and consequently in the safety and effectiveness of pharmacological treatment. Less than 50% of the medicines used in children were investigated for the pediatric population. Lack of adequate labeling, polypharmacy, inadequate formulations, variability in dosing practices, difficulties in assessing pharmacodynamic effects, immaturity, and organ dysfunction further increase the risk of drug use in children. The choice of appropriate pharmacotherapy, dose, administration and duration of treatment decreases the likelihood of adverse drug reactions and increases the safety and efficacy of established treatments. The use of *off-label* and unlicensed drugs are frequently used, contributing to the increased complexity in the treatment of the pediatric patient. The objective of this study was to describe the profile of medication prescription in the Neonatal Intensive Care Unit. A retrospective cohort study was carried out at the Neonatal Intensive Care Unit of a teaching hospital from January to December / 2014. Variables related to gender, gestational age at birth, birth weight, causes of hospitalization, prescribed medications (route of administration, presentation, dosage form, frequency of administration and dose) were studied. Prescribed drugs were classified in licensed, unlicensed and *off-label* according to Brazilian criteria using the electronic bulletin of the National Sanitary Surveillance Agency and package leaflets of the manufacturers. These were also classified according to criteria adopted in the United States using Micromedex's DrugDex database. The newborns were divided into three groups: preterm newborn, full-term newborn and post-term newborn. A total of 146 charts were analyzed, 57.5% of which were male and 71.9% were of preterm newborns. The mean gestational age at birth was 34.06. The mean birth weight was 2.27 kg. There was a significant statistical difference between mean gestational age at birth and birth weight among the three groups studied. The main cause of hospitalization was prematurity (67.1%). Sixty-three different medications were prescribed representing 2119 prescription items averaging 14.51 items per patient. Systemic antimicrobials were the most prescribed (24.5%). Among the drugs prescribed, 31.3% were classified as not licensed by the Brazilian criteria and 25.4% by the American criteria. Of the 2119 prescription items, the use of *off-label* drugs, according to the Brazilian licensing criteria, was 55.6% and American 53.6%. The results of the present study confirm the high use of unlicensed and *off-label* medications in the unit studied. This suggests the need for prospective studies to identify possible risks from exposure to these drugs, serving as parameters for future standardization, since, for ethical reasons, this age group does not participate in clinical studies.

**Keywords:** Neonates. Medication. Use *Off-label*. Neonatal Intensive Care Unit.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURA

- Figura 1 – Metodologia para análise e classificação dos medicamentos quanto ao licenciamento e à indicação..... 32
- Figura 2 – Principais grupos terapêuticos dos itens de prescrição identificados para pacientes Pré-termo, Termo e Pós-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017..... 39
- Figura 3 – Itens de prescrição, classificados como licenciados, não licenciados e *off-label*, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017 ..... 41
- Figura 4 – Itens de prescrição, classificados como licenciados, não licenciados e *off-label*, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017. .... 42
- Figura 5 – Itens de prescrição, classificados como licenciados e não licenciados, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande - MS, 2017..... 43
- Figura 6 – Itens de prescrição, classificados como licenciados e não licenciados, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande - MS, 2017..... 44

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### QUADRO

Quadro 1 – Métodos para cálculo de doses pediátricas.....	26
Quadro 2 – Cálculo de dosagem medicamentosa a partir da superfície corpórea.....	26
Quadro 3 – Medicamentos licenciados e não licenciados (ANVISA) prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.....	45
Quadro 4 – Medicamentos licenciados e não licenciados (FDA), prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.....	34
Tabela 2 – Causas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017 .....	35
Tabela 3 – Medicamentos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.....	36
Tabela 4 – Grupos terapêuticos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.....	37
Tabela 5 – Principais grupos terapêuticos, medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017 .....	38
Tabela 6 – Medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para recém-nascido Pré-termo, a Termo e Pós-termo. Campo Grande-MS, 2017 .....	40
Tabela 7 – Distribuição dos itens de prescrições, classificados como <i>off-label</i> , de acordo com a ANVISA, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.....	47
Tabela 8 – Itens de prescrição classificados como <i>off-label</i> , de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.....	48

Tabela 9 – Distribuição dos itens de prescrição, classificados como *off-label*, de acordo com FDA, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017..... 50

Tabela 10 – Itens de prescrição, classificados como *off-label*, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017..... 51

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

*ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Classification*

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

EMEA - Agência Europeia de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

*FDA - Food and Drug Administration*

GEPEC - Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos

HUMAP – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian

IPN – Idade pós-natal

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

*WHO - World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
	3.1 Objetivo Geral	28
	3.2 Objetivos Específicos	28
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>29</b>
	4.1 Tipo de Pesquisa, Período e Local	29
	4.2 População	29
	4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	29
	4.4 Coleta de dados	30
	4.5 Critérios de Identificação e Classificação dos Medicamentos	30
	4.5.1. Definições	31
	4.5.1.1. Medicamento licenciado	31
	4.5.1.2. Medicamento não licenciado	31
	4.5.1.3. Medicamento <i>off-label</i>	31
	4.6 Organização e análise dos dados	32
	4.7 Aspectos Éticos	33
<b>5</b>	<b>REULTADOS</b>	<b>34</b>
	5.1 Características Demográficas e Clínicas	34
	5.2 Medicamentos Prescritos	35
	5.3 Identificação dos Itens de Prescrição	36
	5.4 Itens de Prescrição Licenciados, Não Licenciados e <i>Off-label</i> segundo a ANVISA	40
	5.5 Itens de Prescrição Licenciados, Não Licenciados e <i>Off-label</i> segundo a FDA	41
	5.6 Itens de Prescrição Licenciados, Não Licenciados segundo a ANVISA por Grupos de Pacientes	42
	5.7 Itens de Prescrição Licenciados, Não Licenciados e <i>Off-label</i> segundo FDA por Grupos de Pacientes	43
	5.8 Medicamentos Licenciados e Não Licenciados segundo a ANVISA	44
	5.9 Medicamentos Licenciados e Não Licenciados segundo a FDA	45

5.10	.Itens de Prescrição Classificados como <i>Off-label</i> segundo a ANVISA .....	46
5.11	.Itens de Prescrição Classificados como <i>Off-label</i> segundo a FDA .....	49
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	53
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	59
8	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60
9	<b>ANEXO</b> .....	66
	ANEXO A - Parecer Comitê de ética e Pesquisa/ CEP/ UFMS/ N°1.083.906 .....	66
	ANEXO B – Parecer Conselho Diretivo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP)/ N°082/2015.....	67
10	<b>APÊNDICE</b> .....	68
	APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados no hospital.....	68
	APÊNDICE B - Outros – Causas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.....	70
	APÊNDICE C - Outros – Principais grupos terapêuticos, medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.....	71
	APÊNDICE D – Outros – Medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para recém-nascido Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande-MS, 2017.....	73
	APÊNDICE E – Artigo.....	75

## 1 INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos para a população pediátrica é tarefa preocupante. Este grupo de pacientes é constituído por uma população fisiologicamente diferente dos adultos, devido à rapidez com que crescem, envolvendo mudanças de peso e área corpórea. Ainda existe escassez no conhecimento sobre uso de medicamentos em crianças, apesar dos muitos avanços feitos pela indústria farmacêutica e as alterações na legislação que tentam melhorar a rotulagem de medicamentos para crianças (NOVAK, ALLEN, 2007).

Segundo Duarte e Fonseca, 2008:

“A indústria farmacêutica é por vezes relutante em investir em medicamentos específicos para crianças, porque o seu mercado é relativamente pequeno. O seu encorajamento a estudar, ensaiar e adaptar medicamentos (novos e antigos) para crianças é crucial para a melhoria da situação europeia em termos de medicamentos pediátricos.”

A escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração do tratamento, diminuem a probabilidade de reações adversas e elevam a segurança e eficácia dos tratamentos estabelecidos, bem como a promoção do uso racional de medicamentos (PATEL *et al.*, 2007; FERREIRA *et al.*, 2012).

Menos da metade dos medicamentos utilizados em crianças foram investigados para a população pediátrica (ROCCHI *et al.*, 2010; REINA *et al.*, 2016).

No ano de 2002, o Congresso Americano aprovou uma diretriz que foi chamada de Melhores Práticas Farmacêuticas para Crianças, com o objetivo de estimular os estudos terapêuticos pediátricos. Em dezembro de 2006, o EMEA (Agência Europeia de Medicamentos) publicou a Regulação 1901/2006, com o objetivo de aperfeiçoar o desenvolvimento de medicamentos para crianças (PRANDSTETTER *et al.*, 2009; GONÇALVES, 2013).

Em termos globais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em abril de 2015, a quinta edição da lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhada de levantamento sobre as necessidades de pesquisa nessa área. Esta lista é destinada ao uso para crianças até aos 12 anos de idade destacando as necessidades mínimas de medicina para um sistema básico de saúde, com medicamentos seguros e eficazes para condições prioritárias (WHO, 2015).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem como uma de suas competências a autorização do registro de medicamentos no território nacional, baseado

em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional, mas ainda não há regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças (CARVALHO *et al.*, 2012).

A garantia de uma terapia eficaz, segura e racional de medicamentos em recém-nascidos, lactentes e crianças, requer o conhecimento das diferenças no mecanismo de ação, absorção, metabolismo e excreção que aparecem durante o crescimento e desenvolvimento, pois são consideradas as modificações dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos com a idade (RAMA *et al.*, 2005; SAAVEDRA *et al.*, 2008).

A prescrição de medicamentos classificados como *off-label* refere-se a prescrição de um medicamento registrado para um uso que não está incluído ou é negada na informação do produto. O termo não licenciado, abrange medicamentos que não tenham sido aprovados para uso em geral, não foram aprovados para uso em crianças, são contra-indicados para uso em crianças, são fabricados ou modificados no hospital ou não possuem dosagem específica para crianças (GAZARIAN *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2009).

Entre os recém-nascidos, o número de pacientes que recebem pelo menos um medicamento *off-label* ou não licenciado na prescrição é elevado (JAIN, 2012; REINA, 2016). O uso de um medicamento *off-label* é feito por conta e risco do médico que o prescreve, tratando-se na sua maioria, de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado (BRASIL, 2005; MORIEL, 2012).

No Brasil, são raros os trabalhos publicados sobre a utilização de medicamentos em neonatos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (CARVALHO *et al.*, 2003; PETERLINE, CHAUD, PEDREIRA, 2003; SANTOS *et al.*, 2008).

Assim, considerando a problemática da utilização de medicamentos nesta população, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil da prescrição de medicamentos dos pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian em Campo Grande – MS.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Mendes (2008), afirma que os medicamentos são importantes ferramentas terapêuticas no tratamento e profilaxia de muitas enfermidades. Antes de um medicamento ser aprovado para venda no mercado ele passa por várias etapas que visam garantir segurança e eficácia em sua utilização. No final do processo as empresas farmacêuticas recebem uma licença que as autorizam comercializar o medicamento no país (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*, 1982).

Os medicamentos, quando utilizados de maneira inadequada, tornam-se importante problema de saúde pública, gerando consequências econômicas e sanitárias. A administração de medicamentos a pacientes pediátricos como se fossem “pequenos adultos” deve ser evitada, pois a dose apropriada não pode ser fruto da extrapolação da dose para adulto (T’ JONG *et al.*, 2001).

A ANVISA, não tem uma legislação específica para avaliar solicitações de registro de novos fármacos para uso em crianças. Desta forma, analisa o pedido de registro do medicamento em suas indicações de uso, considerando estudos clínicos, geralmente desenvolvidos com indivíduos adultos, para certificar-se da segurança e eficácia. Pode ocorrer de um medicamento não ser aprovado no país de origem e aprovado pela ANVISA para uso no Brasil, como também a situação contrária (BRASIL, 2005).

A farmacologia pediátrica ainda deixa muito a desejar, quando comparada a do indivíduo adulto. Poucas drogas têm sido estudadas nos diversos grupos etários infantis. Na orientação concernente à maioria das drogas, não existem detalhes suficientes que oriente recém-nascidos, prematuros e lactentes. Essa escassez de informação deu origem à expressão de que as crianças são “órfãos terapêuticos” (SILVA, 2010).

Embora os medicamentos sejam formulados, indiscutivelmente sob critérios de proteção e segurança, convive-se com o risco associado ao seu uso. Na utilização de medicamentos os pacientes podem se expor a efeitos indesejáveis. A reação adversa a medicamentos (RAM) não inclui só a reação causada durante o uso normal do medicamento, mas também, reações relacionadas a erros de administração e também ao uso não aprovado (WHO, 2007a).

No primeiro ano de vida, a imaturidade fisiológica, uso de vários medicamentos, tempo de internação hospitalar, uso de fármacos não licenciados ou com estudos clínicos com deficientes evidências clínicas, sendo prescritos fora das indicações aprovadas, entre outros,

são fatores de risco que predispõem o desencadeamento de RAM em crianças (SANTOS, COELHO, 2006; WHO, 2007b).

Segundo a OMS (2007), a população pediátrica apresenta fisiologia distinta em relação ao adulto, sendo assim, o conhecimento sobre farmacologia em neonatologia se faz necessário não só pela atuação do medicamento no recém-nascido, mas também para se compreender seu uso, determinar dose e via de administração, entre outros pontos inerentes ao estudo farmacológico (WHO, 2007b).

O processo de absorção pode ocorrer por meio do trato gastrointestinal, pela via parenteral intramuscular ou intradérmica ou subcutânea, pela pele, mucosas e trato respiratório. Aos medicamentos administrados por via venosa ou arterial não necessitam desta etapa (SILVA, 2010).

A absorção cutânea de fármacos administrados por via tópica, aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo (KEARNS *et al.*, 2003).

A utilização de fármacos pela via retal não é recomendada. O número elevado de contrações pulsáteis no reto dos bebês favorece a expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção (KEARNS *et al.*, 2003).

A administração de fármacos por via intramuscular ocorre de forma errática devido à redução do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos (BARTELINK, 2006).

Na absorção enteral é mais lenta em crianças recém-nascidas do que em crianças e indivíduos adultos. Este processo depende de vários fatores do trato digestivo, como o pH, ausência ou diminuição de enzimas e secreções digestivas (SILVA, 2010).

O pH intraluminal dos diferentes seguimentos gastrintestinal alteram o grau de ionização do fármaco, influenciando na sua absorção (KEARNS *et al.*, 2003). Do ponto de vista clínico, o medicamento administrado por via oral em crianças tem a sua concentração diminuída e pode ser necessário um aumento da dose para manter a atividade terapêutica (SILVA, 2010; AIZENTEIN, 2010).

Em recém-nascidos, o peristaltismo lento e irregular aumenta o período de absorção. Logo, doses usuais podem tornar-se tóxicas. A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo na absorção intestinal de fármacos e nas funções biliar e pancreática (BARTELINK, 2006). O trato gastrintestinal sofre mudanças bioquímicas e fisiológicas significativas. Ocorre variação do nível de secreção de ácidos gástricos de acordo

com a idade gestacional. Nos lactentes a termo, começa pouco depois do nascimento e tem aumento gradativo no decorrer das horas. Nos prematuros, esse processo pode ocorrer mais lentamente chegando ao nível máximo por volta do quarto dia de vida (KATZUNG, 2014).

O fluxo do esvaziamento gástrico pode apresentar-se prolongado no primeiro ou segundo dia de vida. Fármacos absorvidos primariamente no estômago podem ter maior absorção inicialmente, diferentemente dos absorvidos no intestino delgado, que podem ter absorção retardada, dependendo do local de absorção do fármaco, seu efeito primário pode ser maior e até inativado devido a essa característica. O peristaltismo no recém-nascido é irregular e pode ser lento (KATZUNG, 2014).

A distribuição dos medicamentos é afetada pela proporção de água, débito cardíaco, fluxo sanguíneo, composição e tamanho dos compartimentos corpóreos, pH dos fluidos, ligação com proteínas plasmáticas e tecidos, peso molecular e grau de ionização da droga (SILVA, 2010).

O metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida (a concentração de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos). Como consequência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como pode ser observado os casos de síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol (KEARNS *et al.*, 2003).

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea (KEARNS *et al.*, 2003). No recém-nascido a termo, a quantidade de água é de 75 a 80%, do peso corporal. Essa quantidade decresce até 60% aos cinco meses, quando permanece constante (SILVA, 2010).

Como muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativa para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis (KATZUNG, 2014).

No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15%. O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos (ALCORN, MCNAMARA, 2003).

No período neonatal, presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e aumento em bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação (KEARNS *et al.*, 2003).

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quatro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal, respectivamente (ALCORN, MCNAMARA, 2003; KATZUNG, 2014).

De acordo com o Formulário Terapêutico Nacional (2010), após maturação das enzimas, fluxo sanguíneo hepático, sistemas de transporte hepático e capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia. A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. No recém-nascido, a secreção biliar, essencial para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta (BRASIL, 2010b).

Os fármacos após sua administração podem ser metabolizados ou eliminados intactos. A maioria dos fármacos, principalmente os administrados por via oral, antes de alcançarem a circulação sistêmica, são parcialmente removidos ou metabolizados, por um processo chamado efeito de primeira passagem. O metabolismo de primeira passagem pode reduzir a biodisponibilidade dos fármacos, pelo que, os fármacos administrados por via oral apresentam na maioria das vezes, doses maiores que os administrados por outras vias (MOLINA, 2011).

As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão. Essas mudanças dificultam a avaliação dos efeitos farmacodinâmicos em crianças, contribuindo para a escassez de relatos na literatura. Alterações importantes na biotransformação de fármacos ao longo do desenvolvimento direcionam a necessidade de adequar a administração de acordo com a idade do paciente (KEARNS *et al.*, 2003; SAAVEDRA, 2008; VANS DEN BERG *et al.*, 2012).

Após a absorção, distribuição e metabolização, os fármacos e seus metabólitos são excretados no processo de excreção renal, biliar e pulmonar. Em pequenas quantidades também podem ser eliminados por meio do suor, saliva, lágrimas, leite materno, fezes e secreção nasal (SILVA, 2010).

Ao nascer há a imaturidade anatômica e funcional dos rins, limitando a capacidade de eliminação dos fármacos. Até os seis meses de vida, a capacidade de filtração glomerular é menor, quando comparada ao indivíduo adulto, podendo ser compensada pela redução na reabsorção tubular. Quando ocorre a administração de medicamentos com fármacos eliminados pelos rins na sua forma ativa, a terapêutica deve ser individualizada de acordo com a idade do paciente (AIZENTEIN, 2010).

A farmacodinâmica proporciona uma base para a seleção e uso de fármacos no combate de mecanismos fisiopatológicos de determinadas doenças. Nela investiga-se o local

de ação, mecanismo de ação, relações entre dose dos fármacos e a magnitude de seus efeitos e as variações das respostas aos fármacos administrados (SILVA, 2010).

Visando a segurança de novos fármacos, a FDA, agência nos EUA que regula a produção e comercialização de medicamentos para uso humano, veterinário e cosmético, exige que as novas entidades farmacológicas sejam testadas, primeiramente em animais e, em seguida, em voluntários sadios e depois em voluntários selecionados. A FDA também determina como os testes devem ser realizados (BRASSICA, 2009).

Recentemente, as regulamentações da FDA vêm aumentando os estudos de segurança e eficácia dos medicamentos em crianças, como também estratégias políticas para a redução dos riscos e propostas de farmacovigilância para serem implementadas durante o ciclo de vida do medicamento (FERREIRA *et al.*, 2012).

A indústria só pode promover a utilização dos medicamentos nas indicações aprovadas pela agência reguladora local (BRASIL, 2005; RADLEY, FINKELSTEIN, STAFFORD, 2006; GAZARIAN *et al.*, 2006). A utilização do medicamento em desacordo com as indicações da agência reguladora local é realizado por conta do prescritor, e pode eventualmente representar erro médico, mas de modo geral, trata-se do uso correto, apenas não aprovado (BRASIL, 2005; MORIEL *et al.*, 2012).

No Brasil, o registro de novos medicamentos é de responsabilidade da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e ensaios clínicos (GEPEC) da ANVISA, sendo regulamentada, em âmbito federal, pela RDC n. 136, de maio de 2003 (CAPUCHO, CARVALHO, CASSIANI, 2011).

De acordo com Brassica (2009), os ensaios clínicos, em sua maioria, são conduzidos em voluntários adultos. As barreiras para conduzir pesquisas adequadas na população pediátrica estão diretamente relacionadas a:

- Baixo retorno financeiro quando comparado ao tamanho do mercado potencial;
- Dificuldade de inclusão do sujeito na pesquisa;
- Necessidade de um diálogo cuidadoso entre o pesquisador e responsável legal da criança;
- Complexidade da realização de ensaios que deve ser realizado em hospitais pediátricos e por equipe especializada;
- Complexidade da estratificação dos participantes dentro da categoria prematuros, neonatos, lactente e criança;
- Realocação dos indivíduos dentro das categorias no decorrer do estudo.

O aumento do custo do tratamento para uma determinada doença, exposição da população a reações adversas, perda de sua eficácia, resistência de microrganismos, dependência química e psicológica, risco no aumento de infecções e intoxicações medicamentosas são algumas consequências possíveis no uso inadequado do medicamento (BRASIL, 2010b).

A história da farmacoterapia em crianças, e especialmente na população neonatal, envolve RAM graves, a exemplo da encefalopatia bilirrubínica (kernicterus), com o uso de sulfonamida (1956), síndrome de colapso cardiovascular ou síndrome do bebê cinzento, relacionada ao uso de cloranfenicol (1959) e da síndrome do soluço relacionada à exposição ao álcool benzílico (SILVERMAN, 1956; JÚNIOR, 2014; FREITAS, 2016). Esses fatos foram importantes para enfatizar que os recém-nascidos são mais propensos que os adultos a RAM, levando ao incentivo da formulação de processos regulatórios importantes pela FDA e EMEA para estimular a realização de ensaios clínicos específicos para crianças e neonatos pela indústria farmacêutica (CARVALHO *et al.*, 2012; JÚNIOR, 2014).

O monitoramento das prescrições de Unidade de Terapia Intensiva - UTI é muito importante diante da quantidade de medicamentos prescritos nessa unidade, sendo que as complicações relacionadas a sua utilização, são o tipo de evento adverso mais comum na internação, representando 3 a 5% das RAM, que podem ser prevenidas em hospitais (QUEIROZ, 2015).

No Brasil, em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criou o Projeto Hospitais Sentinela como primeira estratégia adotada para obter informação sobre o desempenho e segurança de Produtos de Saúde, ao mesmo tempo em que fomenta o uso racional de medicamentos e tecnologias em saúde nesse universo de serviços (BRASIL, 2002).

Nos recém-nascidos, a classificação ocorre de acordo com o peso e a idade gestacional ao nascimento (VAZ *et al.*, 2011). A idade gestacional (IG) é o tempo transcorrido desde a concepção até o momento do nascimento. Por métodos clínicos é impossível determinar o momento da concepção, podendo ser inferido de forma indireta a partir da data da última menstruação (DUM) (BRASIL, 2015). Dessa forma, ao nascimento, os recém-nascidos podem ser classificados em:

- Pré-termo: idade gestacional inferior a 37 semanas completas;
- A Termo: idade gestacional entre 37 e 42 semanas completa;
- Pós-termo: idade gestacional igual ou maior 42 semanas.

Para Allegaert (2016) e Novak; Allen (2007) medicamentos para lactentes e crianças estão propensos a rotulagem inadequada. A polifarmácia, formulações inadequadas, variabilidade nas práticas de dosagem, dificuldades para avaliar os efeitos farmacodinâmicos (como exemplo sedação, dor), imaturidade e disfunção dos órgãos aumentam ainda mais o risco de utilização de medicamentos em crianças, sendo motivo de preocupação para os prescritores pediátricos porque qualquer medicamento que não está especificamente indicado para uso em crianças, mas é prescrito para as crianças, ou usado de qualquer outra forma fora da rotulagem aprovada do produto, é considerado “*off-label*” (ALLERGAERT, 2016).

Quando as informações sobre o uso do medicamento em crianças são limitadas ou ausente, sua prescrição é feita fora dos termos da licença ou autorização, entrando nas utilizações conhecidas internacionalmente *off-label* e não licenciado (REINA *et al.*, 2016).

O termo *off-label* considera medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou a indicação para uso em crianças (COSTA, REY, COELHO, 2009; PAULA, 2011; GONÇALVES, HEINECK, 2016).

A prática de utilização de medicamentos *off-label* deve ser adotada com cautela. A utilização destes medicamentos não gera evidências, podendo expor o neonato a riscos e ao uso abusivo de medicamentos (JAIN, 2012).

Medicamentos não licenciados são medicamentos não aprovados para uso em criança, contraindicado para o uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, ou sem dosagem específica para crianças (COSTA, REY, COELHO, 2009; FERREIRA *et al.*, 2012).

Em estudo transversal com 79 pacientes internados nas primeiras 24 horas em uma UTIN na cidade de São Paulo, foi constatado que 63% dos neonatos estiveram expostos ao menos um medicamento de uso não padronizado e 20% a medicamento sem indicação (BRASSICA, 2009). Carvalho *et al.* (2012) estudaram uma coorte prospectiva de 68 neonatos internados em UTIN de Porto Alegre, detectando em 27,7% uso não padronizado de medicamentos e em 7,5% o uso de medicamentos não licenciado.

Medicamentos de uso licenciado são medicamentos com registro no órgão sanitário, com utilização para determinada população, em condições clínicas e esquemas posológicos definidos por ensaios clínicos (CARVALHO *et al.*, 2003; FERREIRA *et al.*, 2012).

Estudos realizados por Jain (2012) e Reina *et al.* (2016) demonstram que a utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados estão associadas a riscos significativamente mais elevados de desenvolver RAM.

Além do risco de reações adversas, o uso *off-label* de medicamentos pode resultar em problemas na dose, falta de eficácia terapêutica e indisponibilidade de formulações adequadas, necessitando do uso de formulações extemporâneas que podem possuir baixa biodisponibilidade, controle microbiológico e segurança (SANTOS, COELHO, 2006; CAPUCHO, CARVALHO, CASSIANI, 2011).

Os parâmetros utilizados para cálculo da dose de fármacos para administração a pacientes pediátricos são a massa ou a área de superfície corpórea. Embora sejam adequados para tratamento agudo, são falhos para tratamento prolongado, uma vez que durante o desenvolvimento ocorrem alterações fisiológicas que resultam em mudanças na farmacocinética e farmacodinâmica, influenciando os efeitos dos fármacos e a resposta clínica do paciente (AIZENSTEIN, 2010).

O conhecimento sobre a importância da maturação na biodisponibilidade e resposta aos medicamentos é ainda limitado, o que impede, em alguns casos, de propor planos terapêuticos eficazes, especialmente para população pediátrica. A maior parte dos efeitos das drogas utilizadas em crianças é originada de estudos feitos em adultos. Por isso, as posologias podem, em certas circunstâncias, encerrar variações, inexatidão e até mesmo riscos a saúde do paciente (SILVA, 2010).

A posologia baseada na idade do paciente nem sempre é a melhor opção, principalmente quando se trata de pacientes lactentes, podendo gerar superdosagens. Estes pacientes têm comprometimento da metabolização e excreção de medicamentos em razão da imaturidade dos seus órgãos e sistemas. Assim, a posologia baseada na idade é falha, pois pacientes a mesma idade podem apresentar diferentes massas corpóreas (SILVA, 2010).

Por escassez de estudos a dose pediátrica ainda é derivada da posologia dos adultos, por meio de inúmeras fórmulas conforme o Quadro 1, dentre as quais se destacam as fórmulas de Fried, Clark e Young (SILVA, 2010).

### Quadro 1 – Métodos para cálculo de doses pediátricas

<p><b>Fórmula de Fried</b> – para pacientes com idade inferior a 1 ano.</p> $\frac{\text{Idade em meses} \times \text{Dose adulto}}{150} = \text{Dose aproximada para lactentes}$
<p><b>Fórmula de Clark</b> – para pacientes com 2 anos de idade ou mais</p> $\frac{\text{Peso em kilogramas}}{70} \times \text{Dose adulto} = \text{Dose aproximada para lactentes}$
<p><b>Fórmula de Young</b> – para pacientes com 2 anos de idade ou mais</p> $\frac{\text{Idade (em anos)}}{(\text{Idade criança} + 12)} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose aproximada para crianças}$

Fonte: Silva (2010).

A utilização da superfície corporal é baseada no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Sendo assim, a dose do medicamento é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m<sup>2</sup>/dia (Quadro 2) (BRASIL, 2010b).

### Quadro 2 – Cálculo de dosagem medicamentosa a partir da superfície corpórea

$\frac{\text{Superfície do corpo da criança}}{\text{Superfície do corpo do adulto}} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose da criança}$
$\text{Superfície do corpo da criança (em m}^2\text{)} \times \text{Dose por m}^2 = \text{Dose da criança}$

Fonte: Silva (2010).

Costa, Rey e Coelho (2009), demonstraram que a maior dificuldade encontrada pela equipe médica na prescrição para pacientes pediátricos internados, está relacionada a carência de formulações de uso oral, a falta de injetáveis ou injetáveis com concentrações inadequadas para esta população e a presença de composição de produtos farmacêuticos com aditivos capazes de causar reações adversas e intoxicações medicamentosas nos pacientes.

Devido à indisponibilidade de formulações pediátricas adequadas os prestadores de cuidados de saúde têm de recorrer à administração de comprimidos triturados ou dissolvidos que podem levar a erros de administração e às vezes interferem com a biodisponibilidade (YEWALE, DHARMAPALAN, 2012).

A avaliação criteriosa dos excipientes utilizados nas formulações, principalmente nas formulações pediátricas, é importante quando considerado que eles podem interagir com o princípio ativo. Os excipientes podem não ser componentes inertes na formulação pediátrica, e assim podem causar reações adversas ao interagir com o fármaco. Os efeitos indesejáveis desencadeados pela utilização dos excipientes estão associados a mecanismos não imunológicos com produção de reações anafilactoides, idiossincrasias ou alergia que pode resultar em hipersensibilidade imediata ou tardia, entre outros sinais e sintomas (BRASIL, 2010b; TONAZIO *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de formulações apropriadas para pacientes pediátricos representa um desafio para a investigação farmacêutica. A maioria dos medicamentos disponíveis no mercado nacional não apresenta forma de dosagem de uso pediátrico, pois grande parte deles está sob as formas farmacêuticas de comprimidos e cápsulas (ROSA *et al.*, 2015).

No Brasil, a preparação de medicamentos manipulados deve obedecer às normas da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias (BRASIL, 2010a; PEREIRA *et al.*, 2016).

Na tentativa de suprir a escassez de formulações adequadas à pacientes pediátricos, a solução encontrada pelos profissionais de saúde são as preparações extemporâneas, sendo obtidas a partir de formulações farmacêuticas existentes, em geral através da clivagem e/ou trituração de comprimidos, abertura de cápsulas ou diluição de líquidos orais disponíveis em concentrações elevadas (CALDERÓN-GUZMÁN *et al.*, 2012; KIMLAND *et al.*, 2012).

Na maioria dos hospitais brasileiros não existem condições adequadas para o preparo de medicamentos na Farmácia Hospitalar havendo, muitas vezes, a manipulação fora desse ambiente, por um profissional não habilitado e sem a supervisão farmacêutica. Estas práticas expõem a um risco elevado de erros, pois a biodisponibilidade dos fármacos depois de tais manipulações é muitas vezes desconhecida. Também falta informação sobre sua compatibilidade e estabilidade, além de trazer riscos de inexatidão de dose, contaminação, perda de estabilidade, incompatibilidade e interações (COSTA, LIMA, COELHO, 2009; CALDERÓN-GUZMÁN *et al.*, 2012).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.2 Objetivo Geral

Descrever o perfil da prescrição de medicamentos em pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian de Campo Grande- MS.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo;
- Identificar os medicamentos prescritos (grupo terapêutico e substância química) utilizando a classificação *ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)*;
- Classificar os medicamentos prescritos em licenciado e não licenciado de acordo com os critérios de licenciamento brasileiro e americano;
- Identificar a prescrição de medicamentos *off-label* de acordo com os critérios de licenciamento brasileiro e americano;

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de Pesquisa, Período e Local**

Estudo de coorte, retrospectivo, incluindo os recém-nascidos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) da instituição no período de janeiro a dezembro/2014.

O estudo foi realizado na UTIN do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), que atende diferentes especialidades médicas, sendo escolhido por desenvolver ensino e pesquisa em harmonia com o Sistema Único de Saúde (SUS). O Hospital possui 271 leitos, dos quais seis são reservados à UTIN.

O HUMAP é um hospital de excelência, acreditado para cuidados de média e alta complexidade, ensino e pesquisa em um contexto humanizado e interdisciplinar. Possui ambulatórios de Especialidades, Centro Cirúrgico, Centro Obstétrico, Centro de Tratamento Intensivo Adulto e Pediátrico, UTI Neonatal, além de Unidade Coronariana, Pronto Atendimento, Diagnóstico por Imagem, Serviço de Radiologia, Banco de Leite Materno e Hemonúcleo, Hemodiálise. (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN - HUMAP, 2016).

### **4.2 População**

Pacientes pediátricos admitidos na UTIN internados no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2014.

### **4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos no estudo os dados dos prontuários de pacientes internados na UTIN que apresentaram prescrição com pelo menos um medicamento nas primeiras 24h de internação.

Excluíram-se do estudo os dados dos pacientes que obtiveram, nas primeiras 24h, apenas prescrição de soluções para reposição volêmica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados, administração de oxigênio e lavagem de cateter de salina e heparina.

#### 4.4 Coleta de Dados

Os dados da prescrição foram coletados em formulário específico (APÊNDICE A) e complementados com as informações dos prontuários.

Foram coletadas informações relacionadas ao paciente (idade gestacional ao nascimento, sexo e causas da internação hospitalar) e às prescrições (medicamentos prescritos, via de administração, apresentação, forma farmacêutica, frequência de administração e dose).

Intitulou-se item de prescrição cada medicamento prescrito. Foram considerados itens distintos, a prescrição de um fármaco, na mesma apresentação, se prescrito com posologias diferentes. Este critério foi adotado para se obter a frequência de exposição.

#### 4.5 Critérios de Identificação e Classificação dos Medicamentos

A identificação e classificação dos medicamentos em licenciados, não licenciados e *off-label* baseou-se nos critérios de licenciamento brasileiro e americano.

- Licenciamento brasileiro:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tendo como referência seu bulário eletrônico, Dicionário de Especialidades Farmacêuticas de 2015 e bulas dos fabricantes.

- Licenciamento americano:

Consulta à base de dados DrugDex da Micromedex® utilizando a interface do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Foi utilizada a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC, classificação adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para ordenar todos os tipos de medicamentos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas respectivas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

## 4.5.1 Definições

### 4.5.1.1 Medicamento licenciado

Medicamentos de uso licenciado são medicamentos com registro no órgão sanitário (ANVISA/FDA), com utilização para população pediátrica, em condições clínicas e esquemas posológicos definidos por ensaios clínicos (COSTA, REY, COELHO, 2009; CAPUCHO, CARVALHO, CASSIANI, 2011).

### 4.5.1.2 Medicamento não licenciado

Medicamentos de uso não licenciados são medicamentos não aprovados (ANVISA/FDA) para uso em criança, contraindicado para o uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, ou concentração específica para crianças (COSTA, REY, COELHO, 2009; CAPUCHO, CARVALHO, CASSIANI, 2011).

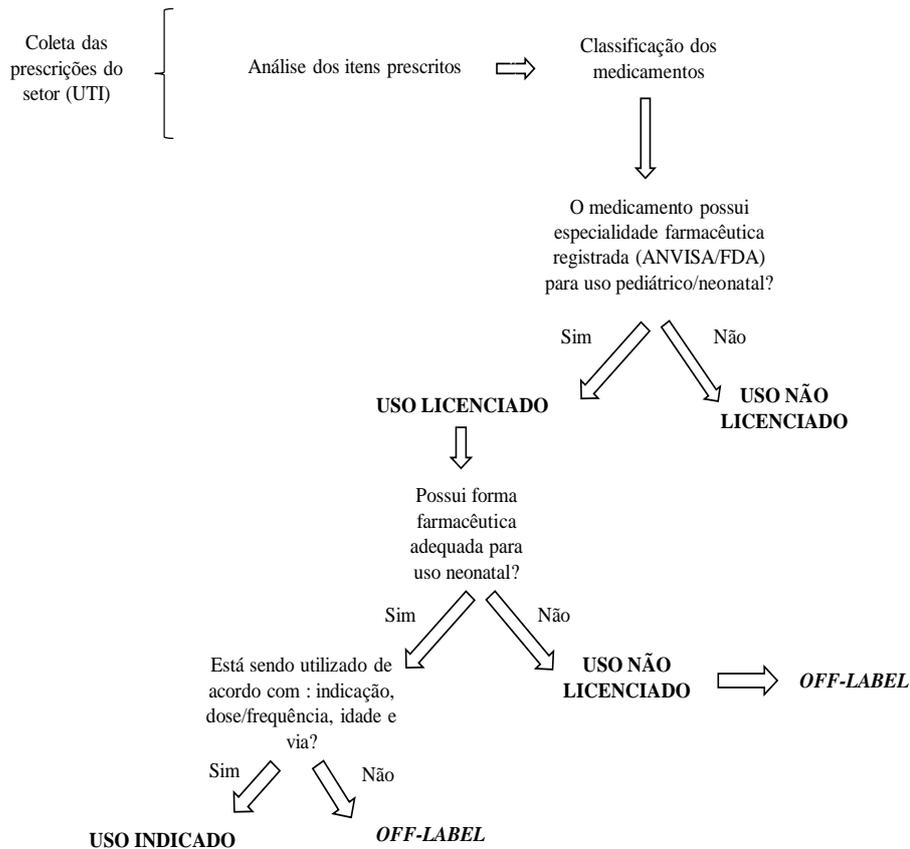
### 4.5.1.3 Medicamento *off-label*

O termo *off-label* considera medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou a indicação para uso em crianças (COSTA, REY, COELHO, 2009; CAPUCHO, CARVALHO, CASSIANI, 2011).

O termo *off-label* não está completamente definido, por isso pode ser encontrado na literatura uma sobreposição de conceitos referentes a esses medicamentos como por exemplo, o termo “não aprovado” abrange os medicamentos sem registro e contraindicados para uso em crianças, incluindo os manufaturados ou modificados no hospital (SANTOS, 2009).

Cada medicamento foi classificado como licenciado, não licenciado e *off-label* baseado na informação da licença do produto.

A figura 1 apresenta o fluxograma, proposto neste estudo, para análise e classificação dos medicamentos prescritos.



**Figura 1-** Metodologia para análise e classificação dos medicamentos quanto ao licenciamento e à indicação.

#### 4.6 Organização e Análise dos Dados

Os dados foram organizados em planilha do aplicativo Microsoft Office Excel 2016 e foram analisados por meio do programa Stata, versão 12.0, de 2011. Utilizou-se o Teste "t de student", não pareado bicaudal, assumindo variâncias diferentes para comparação dos resultados, com um intervalo de confiança de 95%, com nível de significância de 5%.

De acordo com a idade gestacional ao nascimento, os pacientes e seus respectivos dados, foram distribuídos em três grupos: Recém-nascido Pré-termo (RNPT), recém-nascido a termo (RNT) e recém-nascido Pós-Termo (RNPós-termo).

## **4.7 Aspectos Éticos**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Parecer nº 1.083.906) (ANEXO A), e pelo Conselho Diretivo do HUMAP (ANEXO B), conforme estabelecido na Resolução nº466 de 12 de dezembro de 2012.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características Demográficas e Clínicas

No período do estudo foram internados na UTIN 165 pacientes. Destes, 11,5% (19/165) foram excluídos do estudo por não atenderem os critérios de inclusão estabelecidos.

Dos prontuários analisados, 57,5% (84/146) pertenciam ao sexo masculino e 71,9% (105/146) eram RNPT (Tabela 1).

**Tabela 1** – Características demográficas dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.

Grupo de pacientes	Masculino		Feminino		Total		Peso ao nascer (Kg) (média ± desvio padrão) Mín. – Máx.
	n	%	n	%	n	%	
Pré-termo (RNPT)	57	58	48	45,7	105	71,9	1,942 ± 0,68 0,660 – 3,980
Termo (RNT)	26	24,8	14	13,3	40	27,4	3,10 ± 0,65 1,700 – 4,750
Pós-termo (RNPos termo)	1	1,0	0	0,0	1	0,7	3,46 ± * 3,460 – 3,460
Total	84	57,5	62	42,5	146	100	

\*Não foi possível calcular o desvio padrão.

A idade gestacional média ao nascimento foi de  $34,06 \pm 3,9$  e mediana de 34 semanas (variando de 24 a 42 semanas). Foram observadas diferenças estatísticas significativas entre as médias das idades gestacionais dos RNPT e RNT (p-valor = 0,000), RNPT e RNPós-termo (p-valor = 0,000) e de RNT e RNPós-termo (p-valor = 0,000).

O peso médio ao nascer foi de  $2,27 \pm 0,85$  Kg, mediana 2,29 (variando de 0,66Kg a 4,75Kg). Houve diferenças estatísticas significativas entre os RNPT e a RNT (p-valor = 0,000), RNPT e RNPós-termo (p-valor = 0,000) e entre os pesos de RNT e RNPós-termo (p-valor = 0,001).

O tempo médio de internação foi de  $12,23 \pm 10,94$  dias, mediana de 9 (variando de 1 a 56 dias). Foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os RNPT e a RNT (p-valor = 0,007), RNPT e RNPós-termo (p-valor = 0,000) e de RNT e RNPós-termo (p-valor = 0,000).

As internações dos pacientes na UTIN foram ocasionadas por 383 condições clínicas diferentes. Entre os 146 prontuários analisados a prematuridade respondeu por 67,1% (98/146), infecção neonatal 53,4% (78/146) e síndrome do desconforto respiratório 39,7%

(58/146). No grupo dos RNPT a prematuridade respondeu por 93,3% (98/105) das causas de internação e a infecção neonatal foi a principal causa no grupo dos RNT 45,0% (18/40) (Tabela 2).

**Tabela 2** – Causas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.

Causas de admissão	Pré-termo (n= 105)		Termo (n= 40)		Pós-termo (n= 1)		Total	
	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>b</sup>
Prematuridade	98	93,3	0	0	0	0	98	67,1
Infecção neonatal	59	56,2	18	45,0	1	100	78	53,4
SDR	51	48,6	6	15,0	1	100	58	39,7
Icterícia	16	15,2	6	15,0	0	0	22	15,1
Pneumonia	3	2,9	10	25,0	0	0	13	8,9
Distúrbio glicêmico	9	8,6	2	5,0	0	0	11	7,5
Síndrome de aspiração meconial	1	1,0	10	25,0	0	0	11	7,5
Sepse	4	3,8	6	15,0	0	0	10	6,8
Convulsão	5	4,8	4	10,0	0	0	9	6,2
Taquipneia	3	2,9	5	12,5	0	0	8	5,5
Outros*	42	40,0	23	57,5	0	0	65	44,5

<sup>a</sup>Porcentagem das causas de admissão para a faixa etária especificada

<sup>b</sup>Porcentagem das causas de admissão do total de pacientes.

\* Apêndice B

SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório

## 5.2 Medicamentos Prescritos

Foram prescritos 67 medicamentos diferentes, correspondendo a 1786 prescrições no período do estudo. Foram identificados 2119 itens de prescrição, com média de 14,51 itens por paciente (variando de 2 a 59).

A análise demonstrou que os medicamentos prescritos faziam parte da lista dos medicamentos padronizados no hospital, exceto o Latanoprosta.

Entre os 67 medicamentos prescritos, os antimicrobianos de uso sistêmico, corresponderam ao grupo terapêutico com o maior número de medicamentos prescritos (25,4%; 17/57). Na terapia cardíaca e antianêmica, foram utilizados cinco medicamentos diferentes, correspondendo a 7,5% (5/67) para cada grupo (Tabela 3).

**Tabela 3** – Medicamentos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

Classificação ATC 2º Nível: Subgrupo Terapêutico		Medicamentos n = 67	(%)
J01	Antibacterianos para uso sistêmico	17	25,4
C01	Terapia cardíaca	5	7,5
B03	Preparativos antianêmicos	5	7,5
N05	Psicolépticos	3	4,5
N03	Antiepilépticos	3	4,5
A12	Suplementos minerais	3	4,5
C03	Diurético	3	4,5
A02	Fármacos para distúrbios ácidos relacionados	3	4,5
N02	Analgésicos	2	3,0
A03	Fármacos utilizados nas desordens gastrointestinais	2	3,0
H02	Corticoides de uso sistêmico	2	3,0
R03	Fármacos usados nas doenças respiratórias obstrutivas	2	3,0
J02	Antimicóticos para uso sistêmico	2	3,0
B02	Anti-hemorrágicos	1	1,5
A07	Antidiarreicos/anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos	1	1,5
A11	Vitaminas	1	1,5
N06	Psicoanalépticos	1	1,5
R07	Sistema de produtos para outras doenças respiratórias	1	1,5
C02	Anti-hipertensivos	1	1,5
B05	Substitutos do sangue e soluções para perfusão	1	1,5
R05	Preparações para tosse e resfriados	1	1,5
L03	Imunoestimulante	1	1,5
M01	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos	1	1,5
S01	Oftálmológicos	1	1,5
M03	Relaxantes musculares	1	1,5
C09	Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	1	1,5
A06	Fármacos usados na constipação	1	1,5
V03	Todos os outros produtos terapêuticos	1	1,5
Total		67	100,0

### 5.3 Identificação dos itens de prescrição

Em relação ao número total de itens de prescrição, o grupo terapêutico representado pelos antimicrobianos de uso sistêmico, foi o mais prescrito 24,5% (519/2119). Dos itens de prescrição analisados, 13,4% (284/2119) foram incluídos no grupo dos medicamentos prescritos para analgesia, 11,6% (246/2119) foram prescritos para terapia Cardíaca e 7,1% (151/2110) foram incluídos no grupo dos Psicolépticos (Tabela 4).

**Tabela 4** – Grupos terapêuticos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

Classificação ATC 2º Nível: Subgrupo Terapêutico		Prescrições n	(%)
J01	Antibacterianos para uso sistêmico	519	24,5
N02	Analgésicos	284	13,4
C01	Terapia cardíaca	246	11,6
N05	Psicolépticos	151	7,1
B03	Preparativos antianêmicos	135	6,4
B02	Anti-hemorrágicos	93	4,4
N03	Antiepilépticos	92	4,3
A07	Antidiarreicos/anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos	77	3,6
A03	Fármacos utilizados nas desordens gastrointestinais	73	3,4
A12	Suplementos minerais	65	3,1
C03	Diurético	64	3,0
A11	Suplementos minerais	71	3,4
H02	Corticoides de uso sistêmico	43	2,0
R03	Fármacos usados nas doenças respiratórias obstrutivas	42	2,0
N06	Psicoanalépticos	38	1,8
R07	Sistema de produtos para outras doenças respiratórias	26	1,2
J02	Antimicóticos para uso sistêmico	23	1,1
A02	Fármacos para distúrbios ácidos relacionados	22	1,0
C02	Anti-hipertensivos	20	0,9
B05	Substitutos do sangue e soluções para perfusão	11	0,5
R05	Preparações para tosse e resfriados	8	0,4
L03	Imunoestimulante	5	0,2
M01	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos	4	0,2
S01	Oftálmológicos	2	0,1
M03	Relaxantes musculares	2	0,1
C09	Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	1	0,0
A06	Fármacos usados na constipação	1	0,0
V03	Todos os outros produtos terapêuticos	1	0,0
Total		2119	100,0

Entre os antimicrobianos para uso sistêmico, a gentamicina representou 27,4% (142/519), a ampicilina 26,8% (139/519), a amicacina 11% (57/519) e a piperacilina + tazobactan 9,8% (51/519) dos itens de prescrição. No grupo de medicamentos para terapia cardíaca a dopamina representou 35,8% (88/246), a dobutamina 32,9% (81/246) e a epinefrina 28,9% (71/246) dos itens de prescrição.

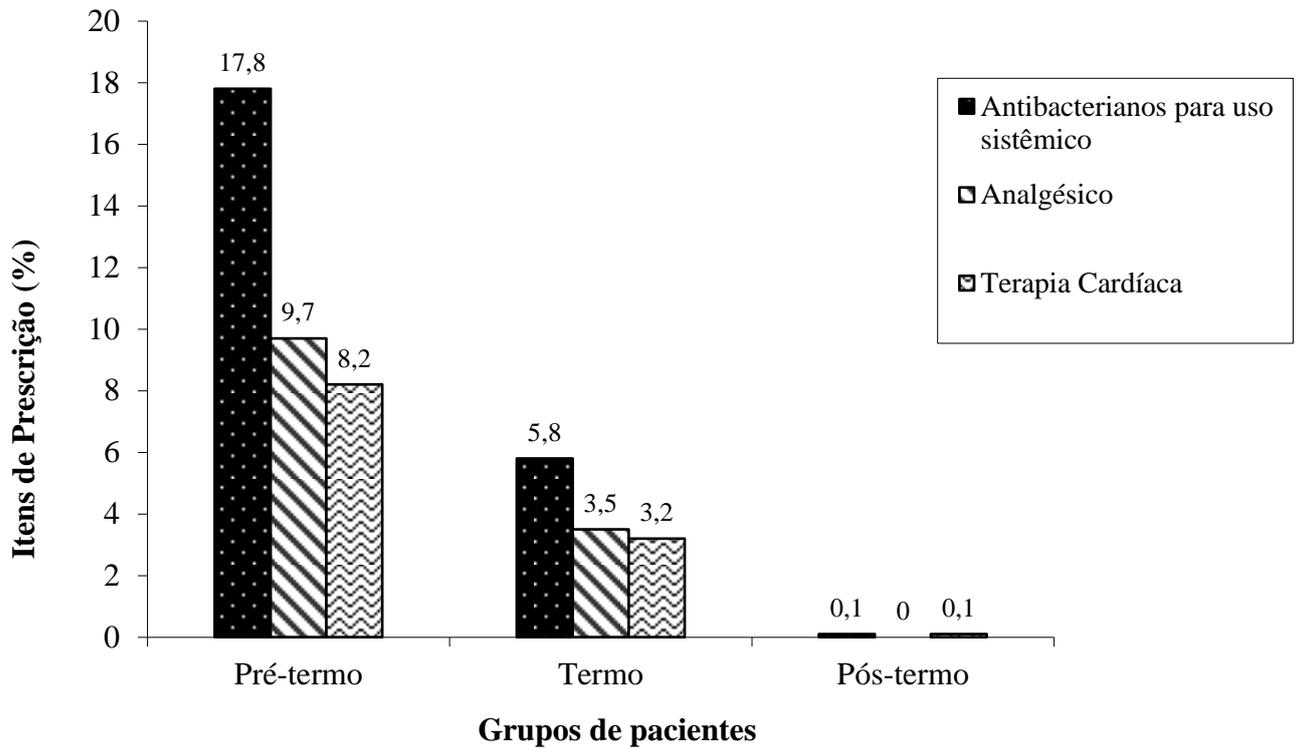
No grupo dos analgésicos, foram prescritos metamizol 51,1% (145/284) e fentanil 48,9% (139/284). Entre os psicolépticos o midazolam foi o mais prescrito, representando 89,4% (135/151) dos itens de prescrição (Tabela 5).

O grupo terapêutico representado pelos antimicrobianos de uso sistêmico foi o mais prescrito aos RNPT e RNT (Figura 2).

**Tabela 5** – Principais grupos terapêuticos, medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

Grupo Terapêutico	Medicamentos	Itens de prescrição n	Representação no Grupo Terapêutico (%)	Representação no total de itens prescritos (n=2119) (%)
J01 Antibacterianos para uso sistêmico n = 519	Gentamicina	142	27,4	6,7
	Ampicilina	139	26,8	6,6
	Amicacina	57	11,0	2,7
	Piperacilina + tazobactam	51	9,8	2,4
	Meropenem	31	6,0	1,5
	Vancomicina	29	5,6	1,4
	Cefepime	14	2,7	0,7
	Linezolida	12	2,3	0,6
	Benzilpenicilina	9	1,7	0,4
	Metronidazol	9	1,7	0,4
	Ciprofloxacino	9	1,7	0,4
	Ceftriaxona	6	1,2	0,3
	Cefalotina	4	0,8	0,2
	Teicoplamina	3	0,6	0,1
	Imipenem/cilastatina	2	0,4	0,1
Cefazolina	1	0,2	0,0	
Cefalexina	1	0,2	0,0	
N02 Analgésicos n = 284	Metamizol	145	51,1	6,8
	Fentanil	139	48,9	6,6
C01 Terapia cardíaca n = 246	Dopamina	88	35,8	4,2
	Dobutamina	81	32,9	3,8
	Epinefrina	71	28,9	3,4
	Milrinona	4	1,6	0,2
	Alprostadil	2	0,8	0,1
N05 Psicolépticos n = 151	Midazolam	135	89,4	6,4
	Hidrato de cloral	13	8,6	0,6
	Diazepam	3	2,0	0,1
Outros* n = 919		919	100,0	43,4

\* Apêndice C



**Figura 2** – Principais grupos terapêuticos dos itens de prescrição identificados para pacientes Pré-termo, Termo e Pós-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, no período de janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

Foi observado que os RNPT receberam maior número de itens de prescrição (1629). Entre os itens de prescrição, o medicamento metamizol foi o mais prescrito para os RNPT (6,6%; 107/1629). Na terapia cardíaca, os fármacos vasoativos (dopamina e dobutamina) foram os prescritos para RNPT. A ampicilina e metamizol foram os mais prescritos para RNT (7,9%; 38/482). O metamizol foi o analgésico com maior frequência de prescrição para RNPT e RNT. Não houve diferença entre os medicamentos utilizados pelo grupo de RN Pós-termo (Tabela 6).

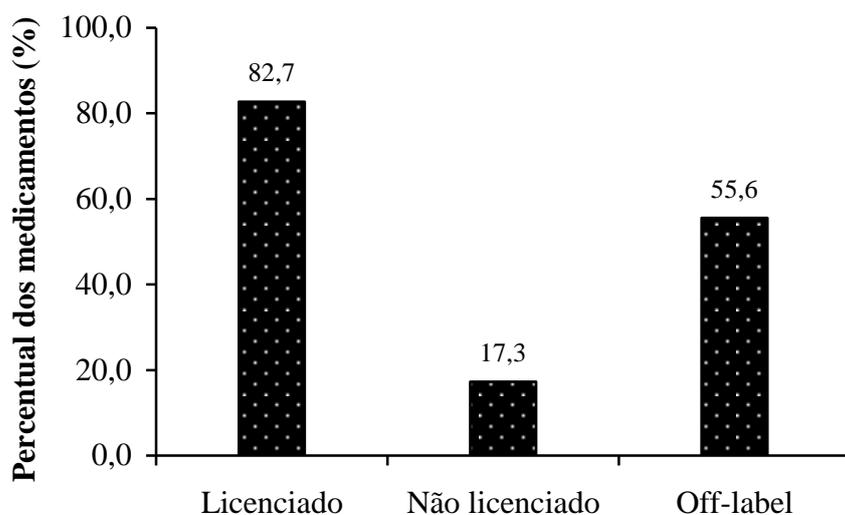
**Tabela 6** – Medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para recém-nascido Pré-termo, a Termo e Pós-termo. Campo Grande-MS, 2017.

Pré-termo (n=1629)			Termo (n=482)			Pós-termo (n=8)		
Medicamento	Itens de prescrição		Medicamento	Itens de prescrição		Medicamento	Itens de prescrição	
	n	(%)		n	(%)		n	(%)
Metamizol	107	6,6	Ampicilina	38	7,9	Ampicilina	1	12,5
Gentamicina	104	6,4	Metamizol	38	7,9	Gentamicina	1	12,5
Midazolam	103	6,3	Gentamicina	37	7,7	Midazolam	1	12,5
Fentanil	101	6,2	Fentanil	37	7,7	Fentanil	1	12,5
Ampicilina	100	6,1	Midazolam	31	6,4	Dopamina	1	12,5
Fitomenadiona	78	4,8	Dopamina	28	5,8	Nitroprussiato de sódio	1	12,5
Polivitamínicos	60	3,7	Fenobarbital	28	5,8	Milrinona	1	12,5
Dobutamina	58	3,6	Dobutamina	23	4,8	Epinefrina	1	12,5
Dopamina	58	3,6	Nistatina	21	4,4			
Epinefrina	57	3,5	Bromoprida	16	3,3			
Outros*	803	49,3		185	38,1		0	0
Total	1629	100		482	100		8	100

\* Apêndice D

#### 5.4 Itens de prescrição Licenciados, Não Licenciados e *Off-label* segundo ANVISA

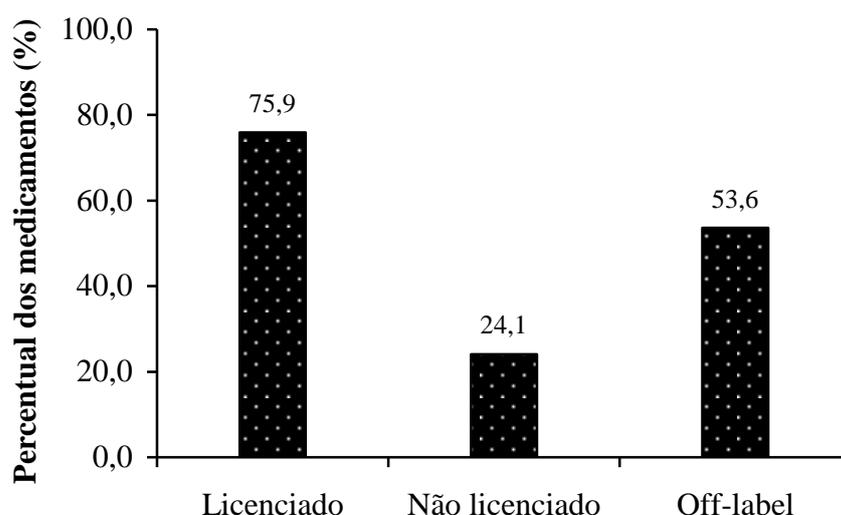
De acordo com os critérios de classificação da ANVISA, 82,7% (1752/2119) dos itens de prescrição foram classificados como licenciado, 17,3% (367/2119) foram considerados não licenciados para utilização na população pediátrica/neonatal e 55,6% (1178/2119) foram classificados como *off-label* (Figura 3).



**Figura 3** – Itens de prescrição, classificados como licenciados, não licenciados e *off-label*, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

### **5.5 Itens de prescrição Licenciados, Não Licenciados e *Off-label* segundo FDA**

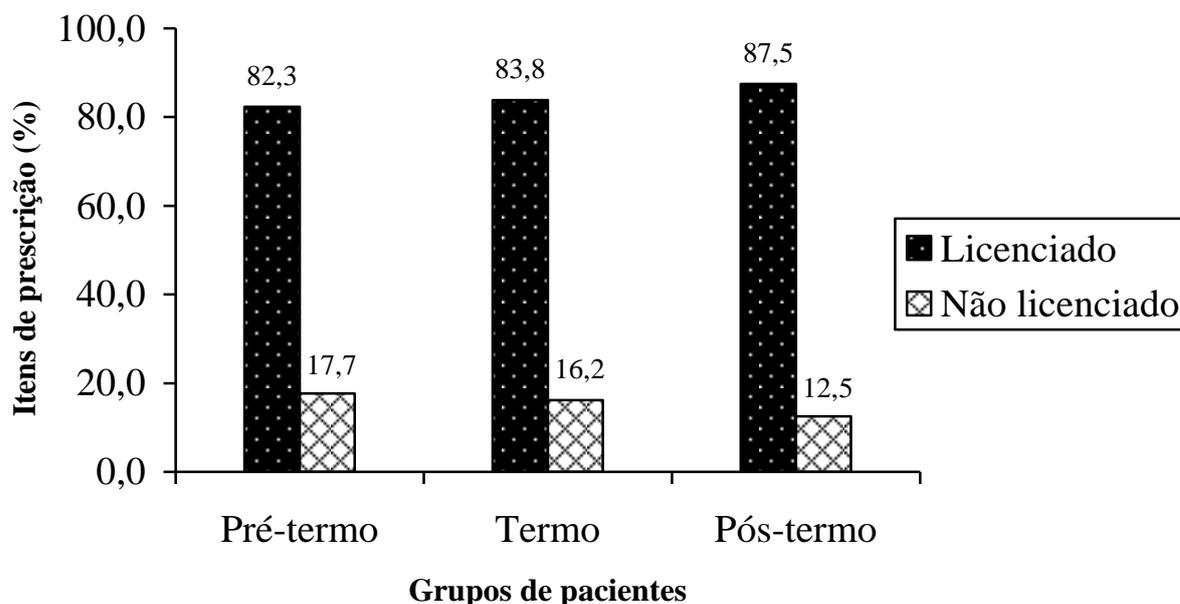
De acordo com os critérios de classificação da FDA, foi observado que 75,9% (1609/2119) dos itens de prescrição estavam licenciados para utilização na população pediátrica/neonatal, 24,1% (510/2119) foram considerados não licenciados e 53,6% (1135/2119) corresponderam a medicamentos *off-label* (Figura 4).



**Figura 4** – Itens de prescrição, classificados como licenciados, não licenciados e *off-label*, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

## 5.6 Itens de prescrição Licenciados e Não Licenciados segundo ANVISA por grupos de pacientes

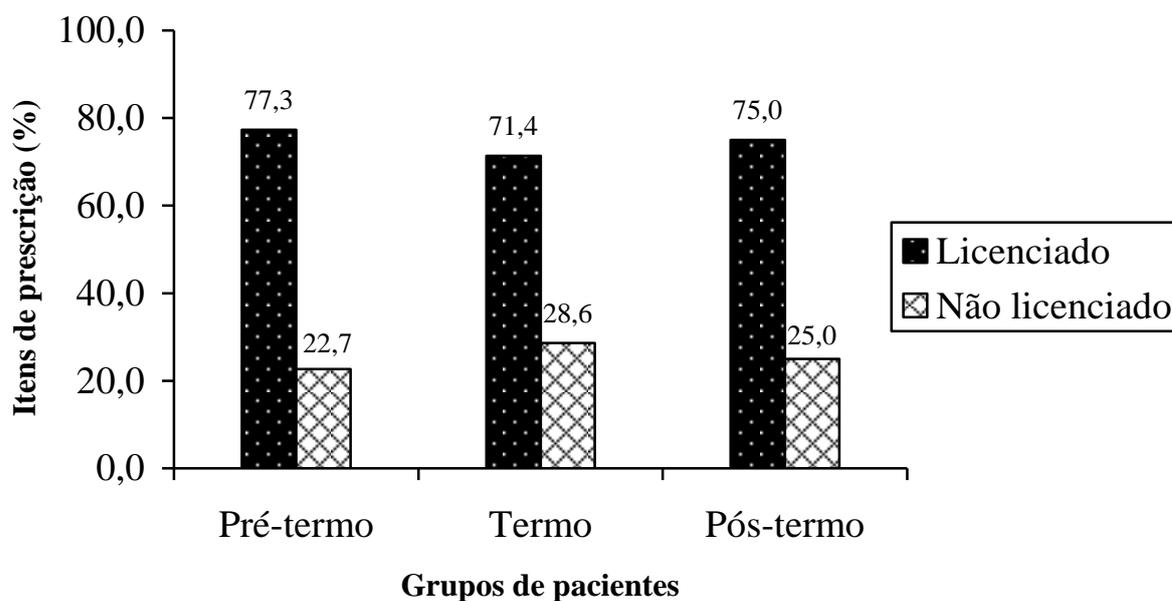
Dos 2119 itens de prescrição, 367 foram considerados não licenciados pela ANVISA. Quando analisados por grupos de estudo, foi observado que RNPT receberam 17,7% (288/1629) de medicamentos não licenciados, RNT recebeu 16,2% (78/482) e RNPós-termo 12,5% (1/8). A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre o número de itens de prescrição classificados como licenciados e não licenciados para uso em neonatos no Brasil prescritos nos grupos RNPT (p-valor = 0,129), RNT (p-valor = 0,080) e RNPós-Termo (p-valor = 0,051).



**Figura 5** – Itens de prescrição, classificados como licenciados e não licenciados, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande - MS, 2017.

### 5.7 Itens de prescrição Licenciados e Não Licenciados segundo FDA por grupos de pacientes

Dos 2119 itens de prescrição, 510 foram considerados não licenciados pela FDA. Quando analisados por grupos de estudo, foi observado que RNPT receberam 22,7% (370/1629) de medicamentos não licenciados, RNT receberam 28,6% (138/482) e RNPós-termo receberam 25,0% (2/8). A análise estatística demonstrou que não houve diferença significativa entre os itens de prescrição classificados como licenciados e não licenciados nos grupos RNPT (p-valor = 0,250), RNT (p-valor = 0,346) e RNPós-Termo (p-valor = 0,292) (Figura 6).



**Figura 6** – Itens de prescrição, classificados como licenciados e não licenciados, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande - MS, 2017.

## 5.8 Medicamentos Licenciados e Não Licenciados segundo ANVISA

Dos 67 diferentes medicamentos analisados, 31,3% (21/67) foram classificados como não licenciado para uso pediátrico/neonatal no Brasil, de acordo com a ANVISA.

Os medicamentos não licenciado mais prescritos, foram dopamina, cafeína, cianocobalamina, sulfato de zinco, meropenem, hidrato de cloral, omeprazol, ciprofloxacino, fosfato de cálcio e ranitidina (Quadro 3).

**Quadro 3** – Medicamentos licenciados e não licenciados (ANVISA) prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.

ANVISA		
Classificação	n	Medicamentos
Licenciado	46	Ampicilina, gentamicina, midazolam, bromoprida, dobutamina, ácido fólico, vancomicina, cefepime, fenobarbital, metronidazol, furosemida, nitroprussiato de sódio, dexametasona, budesonida, domperidona, sulfato ferroso, benzilpenicilina, atracúrio, milrinona, hidrocortisona, albumina humana 20%, teicoplanina, anfotericina B, imipenem+cilastatina, linezolida, diazepam, fluconazol, sucralfato, eritropoietina humana, fenitoína, ibuprofeno, ceftriaxona, cefalotina, cefazolina, cefalexina, fosfolipídios naturais, epinefrina, metamizol, fitomenadiona, amicacina, piperacilina+tazobactam, acetilcisteína, glicerina, ferro quelato glicinato, poliestirenosulfonato de cálcio, nistatina e polivitamínicos.
Não licenciado	21	Dopamina, cafeína, cianocobalamina, sulfato de zinco 0,48%, meropenem, hidrato de cloral, omeprazol, ciprofloxacino, fosfato de cálcio, ranitidina, fentanila, bromoprida, aminofilina, filgastrina, espironolactona, alprostadil, captopril, hidroclorotiazida, vigabatrina, complexo de proteína de zinco, latanoprost.

## 5.9 Medicamentos Licenciados e Não licenciados segundo FDA

Considerando os critérios de licenciamento americano foi constatado que do total de medicamentos prescritos 25,4%(20/67) eram não licenciados (Quadro 4).

**Quadro 4** – Medicamentos licenciados e não licenciados (FDA), prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.

FDA		
Classificação	n	Medicamentos
Licenciado	47	Ampicilina, gentamicina, midazolam, fentanil, dobutamina, cafeína, aminofilina, cianocobalamina, sulfato de zinco 0,48%, ácido fólico, vancomicina, cefepime, hidrato de cloral, furosemida, nitroprussiato, dexametasona,, domperidona, sulfato ferroso, benzilpenicilina, atracúrio, hidrocortisona, meropenem, teicoplanina, anfotericina B, imipenem+cilastatina, linezolida, ranitidina, diazepam, filgastrina, eritropoietina humana, fenitoína, ibuprofeno, alprostadil, cefalotina, cefazolina, cefalexina, fosfolipídios naturais, epinefrina, fitomenadiona, amicacina, acetilcisteína, glicerina, ferro quelato glicinato, poliestireno sulfonato de cálcio, nistatina e polivitamínicos
Não licenciado	20	Bromoprida, dopamina, fenobarbital, metronidazol, omeprazol, albumina humana 20%, metamizol, piperacilina + tazobactam, milrinona, budesonida, ciprofloxacino, fluconazol, latanoprost, sucralfato, espironolactona, captopril, hidroclorotiazida, complexo de proteína de zinco, fosfato de cálcio, vigabatrina

### 5.10 Itens de Prescrição Classificados como *Off-label* segundo ANVISA

Neste estudo foi observado que do total de 2119 itens de prescrição, 1178 foram utilizados como *off-label* de acordo com a classificação adotada pela ANVISA. Dos itens de prescrição, 62,5% (736/1178) foram prescritos como *off-label* em relação à idade, 18,8% (221/1178) foram *off-label* para frequência e 10,2% (120/1178) pela dose prescrita (Tabela 7).

**Tabela 7** – Distribuição dos itens de prescrições, classificados como *off-label*, de acordo com a ANVISA, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

Prescrições <i>off-label</i>	n	(%)
Idade	736	62,5
Frequência	221	18,8
Dose	120	10,2
Via de administração	55	4,7
Via de administração e forma farmacêutica	21	1,8
Idade e via de administração	11	1,0
Idade, via de administração e forma farmacêutica	1	0,1
Indicação	9	0,8
Dose e frequência	4	0,3
Total	1178	100,0

A análise da exposição a medicamentos *off-label* para idade, demonstrou que o metamizol foi o medicamento mais prescrito (19,6%; 144/736). Para frequência, a gentamicina foi a mais frequente (62,9%; 139/221). Para a via de administração, isoladamente, a epinefrina correspondeu ao maior número de prescrições (100%; 55/55). Considerando a via de administração e forma farmacêutica, os medicamentos espirolactona e vigabatrina foram os mais frequentes (38,1%; 8/21). Para classificação *off-label* para idade e via de administração, a acetilcisteína foi mais prescrita (72,7%; 8/11). O captopril foi o único medicamento prescrito como *off-label* em relação a idade, a via de administração e a forma farmacêutica (100,0%; 1/1). Em relação a indicação, a dobutamina foi a mais frequente (66,7%; 6/9). A benzilpenicilina foi classificada como *off-label* quanto a dose e a frequência (75%; 3/4) (Tabela 8).

**Tabela 8** – Itens de prescrição classificados como *off-label*, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

(Continua)

Prescrição <i>off-label</i>	Medicamentos	n	Frequência <i>off-label</i> (%)	Representação no
				total de itens prescritos (n=1178) (%)
Idade n = 736	Metamizol	144	19,6	12,2
	Fentanil	139	18,9	11,8
	Dopamina	88	12,0	7,5
	Fenobarbital	75	10,2	6,4
	Bromprida	68	9,2	5,8
	Cianocobalamina	56	7,6	4,8
	Piperacilina+Tazobactan	51	6,9	4,3
	Meropenem	31	4,2	2,6
	Cefepime	14	1,9	1,2
	Budesonida	12	1,6	1,0
	Ranitidina	12	1,6	1,0
	Outros: omeprazol (9), ciprofloxacino (9), fenitoína (6), filgastrin (5), diazepam (3), ibuprofeno (3), ceftriaxona (3), atracurio (2), latanoprosta (2), imipenem, cilastatina (2), cefalotina (2)	46	6,3	3,9
Frequência n = 221	Gentamicina	139	62,9	11,8
	Amicacina	55	24,9	4,7
	Ampicilina	14	6,3	1,2
	Fluconazol	7	3,2	0,6
	Metronidazol	6	2,7	0,5
Dose n = 120	Fitomenadiona	48	40,0	4,1
	Nitroprussiato de sódio	15	12,5	1,3
	Furosemida	15	12,5	1,3
	Vancomicina	12	10,0	1,0
	Midazolam	12	10,0	1,0
		Outros: domperidona (4), hidrocortisona (3), polivitamínico (3), anfotericina B (2), ibuprofeno (2), ácido fólico (1), teicoplanina (1), sucralfato (1), cefalexina (1)	18	15,0
Via de administração n = 55	Epinefrina	55	100,0	4,7

**Tabela 8** – Itens de prescrição classificados como *off-label*, de acordo com a ANVISA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

Prescrição <i>off-label</i>	Medicamentos	n	Frequência <i>off-label</i> (%)	(Conclusão)
				Representação no total de itens prescritos (n=1178) (%)
Via de administração e forma farmacêutica n = 21	Espironolactona	8	38,1	0,7
	Vigabatrina	8	38,1	0,7
	Hidroclorotiazida	5	23,8	0,4
Idade e via de administração n = 11	Acetilcisteína	8	72,7	0,7
	Fenobarbital	2	18,2	0,2
	Ibuprofeno	1	9,1	0,1
Idade, via de administração e forma farmacêutica n = 1	Captopril	1	100,0	0,1
Indicação n = 9	Aminofilina	3	33,3	0,3
	Dobutamina	6	66,7	0,5
Dose e frequência n = 4	Benzilpenicilina	3	75,0	0,3
	Metronidazol	1	25,0	0,1

### 5.11 Itens de Prescrição Classificados como *Off-label* segundo FDA

Neste estudo foi observado que do total de 2119 itens de prescrição, 1135 foram utilizados de modo *off-label* de acordo com a classificação adotada pela FDA. Os itens de prescrição classificados como *off-label* para dose corresponderam a 33,7% (382/1135), 31,6% (359/1135) foram *off-label* por faixa etária e 17,8% (202/1135) pela frequência (Tabela 9).

**Tabela 9** – Distribuição dos itens de prescrição, classificados como *off-label*, de acordo com FDA, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

Prescrições <i>off-label</i>	n	(%)
Dose	382	33,7
Idade	359	31,6
Frequência	202	17,8
Via de administração	118	10,4
Indicação	42	3,7
Via de administração e forma farmacêutica	13	1,1
Via de administração, forma farmacêutica e dose	8	0,7
Idade e via de administração	3	0,3
Idade via de administração e forma farmacêutica	3	0,3
Dose e frequência	3	0,3
Idade e dose	2	0,2
Total	1135	100,0

De acordo com os critérios de classificação da FDA, os medicamentos ácido fólico e polivitamínicos foram os mais frequentes (15,4%; 59/382) na categoria *off-label* para dose. Para idade, o estudo demonstrou que a dopamina foi a mais prescrita (24,5%; 88/359). Para frequência, a gentamicina correspondeu ao maior número de prescrições (67,3%; 136/202). Para classificação em relação a via de administração, a epinefrina foi a mais prescrita (47,5%; 56/118). Em relação a indicação, a cafeína foi a mais frequente (90,5%; 38/42). Considerando a via de administração e forma farmacêutica, a espirolactona foi a mais frequente (61,5%; 8/13). Para via de administração, forma farmacêutica e dose, a vigabatrina foi o único medicamento classificado nesta categoria (100%; 8/8). Para idade, via de administração e forma farmacêutica, apenas o captopril foi identificado (100%; 1/1). Na classificação *off-label* para dose e frequência, a ceftriaxona foi o único medicamento prescrito (100%; 3/3) e para idade e dose, o fluconazol, correspondeu a 100% (2/2) das prescrições (Tabela 10).

**Tabela 10** – Itens de prescrição, classificados como *off-label*, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

(Continua)

Prescrição <i>off-label</i>	Medicamentos	Representação no total de itens prescritos (n=1135)		
		n	Frequência <i>off-label</i> (%)	(%)
Dose n = 382	Ácido fólico	59	15,4	5,2
	Polivitamínico	59	15,4	5,2
	Cianocobalamina	51	13,4	4,5
	Fitomenadiona	46	12,0	4,1
	Aminofilina	23	6,0	2,0
	Meropenem	17	4,5	1,5
	Furosemida	15	3,9	1,3
	Nitroprussiato de sódio	15	3,9	1,3
	Midazolam	13	3,4	1,1
	Vancomicina	13	3,4	1,1
	Sulfato ferroso	11	2,9	1,0
	Outros: fentanil (10), dexametasona (9), ranitidina (9), domperidona (5), fosfolipídios naturais (5), anfotericina B (4), ferro quelato glicinato(4), benzilpenicilina (3), hidrocortisona (3), gentamicina (2), bromprida (1), teicoplanina (1), imipenem, cilastatina (1), filgrastim (1), fenitoína (1), cefalexina (1)	60	15,7	5,3
	Idade n = 359	Dopamina	88	24,5
Fenobarbital		75	20,9	6,6
piperacilina + tazobactam		51	14,2	4,5
Bromoprida		67	18,7	5,9
Cefepime		14	3,9	1,2
Budesonida		12	3,3	1,1
Metronidazol		9	2,5	0,8
Outros: albumina (11), fluconazol (9), ciprofloxacino (9), milrinona (4), ibuprofeno (3), cefalotina (2), atracúrio (2), latanoprosta (2), sucralfato (1),		43	12,0	3,8
Frequência n =202	Gentamicina	136	67,3	12,0
	Amicacina	53	26,2	4,7
	Ampicilina	11	5,4	1,0
	Meropenem	2	1,0	0,2
Via de administração n = 118	Epinefrina	56	47,5	4,9
	Sulfato de zinco	54	45,8	4,8
	Acetilcisteína	8	6,8	0,7
Indicação n = 42	Cafeína	38	90,5	3,4
	Dobutamina	4	9,5	0,4
Via de administração e forma farmacêutica n = 13	Espironolactona	8	61,5	0,7
	Hidroclorotiazida	5	38,5	0,4

**Tabela 10** – Itens de prescrição, classificados como *off-label*, de acordo com a FDA, prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014. Campo Grande - MS, 2017.

				(Conclusão)
Prescrição <i>off-label</i>	Medicamentos	n	Frequência <i>off-label</i> (%)	Representação no total de itens prescritos (n=1135) (%)
Via de administração, forma farmacêutica e dose n = 8	Vigabatrina	8	100,0	0,7
Idade e via de administração n = 3	Fenobarbital	2	66,7	0,2
	Ibuprofeno	1	33,3	0,1
Idade , via de administração e forma farmacêutica n = 3	Captopril	1	100,0	0,1
Dose e frequência n = 3	Ceftriaxona	3	100,0	0,3
Idade e dose n = 2	Fluconazol	2	100,0	0,2

## 6 DISCUSSÃO

De acordo com as diretrizes para avaliação de medicamentos, a obtenção de licenciamento para um determinado medicamento ou a obtenção de padronização para uma indicação específica ou para um grupo específico de pacientes exige pesquisa demorada e exaustiva. O licenciamento é importante para garantir o uso seguro, efetivo e de alta qualidade para todas as faixas etárias (CARVALHO *et al.*, 2003; FERREIRA *et al.*, 2011).

Neste estudo, o sexo masculino foi o mais prevalente e RNPT apresentaram maior frequência entre os grupos etários estudados. Resultados semelhantes foram encontrados por Neubert *et al.* (2010), em um estudo realizado na UTIN de um hospital universitário na Alemanha e por Kassir *et al.* (2012).

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo complexo que depende de fatores genéticos, ambientais, nutricionais, placentários e endócrinos. Este processo pode ser justificada pelos desvios do desenvolvimento fetal durante a gestação e parto, não apenas nos primeiros dias de vida, mas também durante a vida, aparecendo como doenças metabólicas.

De acordo com Freire, Cecatti e Paiva (2010), o peso do recém-nascido, em resposta ao desenvolvimento fetal, está diretamente relacionado à idade gestacional e velocidade do crescimento intra-uterino. Segundo Ramalho (2012) o baixo peso ao nascer e as macrossomias são exemplos de desvios de desenvolvimento fetal. No presente estudo, o peso médio ao nascimento correspondeu a 2,27 Kg, e a idade gestacional inferior a 37 semanas completas foi a mais prevalente, caracterizando a população do estudo com baixo peso ao nascimento e prematuros.

Em relação ao tempo de internação, o resultado deste estudo (média 12,23 dias) foi semelhante ao observado por Santos *et al.* (2008), em estudo retrospectivo realizado em hospital público de Fortaleza- Ceará, que constatou 14,7 dias. O período de internação do recém-nascido na UTIN depende de sua condição clínica. No neonato, este período está diretamente relacionado com o tratamento medicamentoso prescrito, como por exemplo, antibioticoterapia, a idade gestacional ao nascimento, o peso e o quadro clínico do paciente.

O número de fármacos prescritos foi maior nos pacientes Pré-termo, resultado justificado pela prevalência da prematuridade, infecção neonatal e síndrome do desconforto respiratório. Segundo Queiroz *et al.* (2015), a polimedicação pode potencializar as interações medicamentosas, ocasionando possíveis consequências de falha terapêutica ou aparecimento de toxicidade medicamentosa.

Múltiplos diagnósticos e alterações fisiológicas e bioquímicas específicas do recém-nascido são determinantes para polifarmacoterapia em neonatos. Entre os diagnósticos frequentes em neonatologia, e que podem preestabelecer a utilização de medicamentos, destacam-se a síndrome do desconforto respiratório, septicemia, infecção neonatal e prematuridade (GONÇALVES, 2013). Todos esses diagnósticos foram causas frequentes de internação, contribuindo esses para a determinação do perfil de utilização de medicamentos na unidade de terapia intensiva investigada.

O perfil predominante das causas de admissão foi a prematuridade (67,1%), infecção neonatal (53,4%) e síndrome do desconforto respiratório (39,7%). Em estudo realizado na UTIN de hospital de alta complexidade no Sul do Brasil, demonstrou que entre os recém-nascidos a prematuridade (57%) e desconforto respiratório (57%) foram as principais causas de hospitalização (ARRUÉ *et al.*, 2013).

Segundo Júnior *et al.* (2014), a Síndrome do Desconforto Respiratório está entre os principais fatores que representam risco de morte ao RNPT. Devido a imaturidade dos alvéolos, da baixa produção de surfactante endógeno, da imaturidade da musculatura acessória e das vias aéreas, o bebê desenvolve sérias dificuldades para respirar no ambiente extra-uterino. No presente estudo os RNPT foram os mais prevalentes. Entre os pacientes incluídos na pesquisa, a SDR representou a segunda causa de internação mais frequente.

Medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico, frequentemente utilizado para tratamento empírico de sepse neonatal, estão entre as classes terapêuticas dos medicamentos mais prescritos durante o período de internação. Estudos evidenciam a utilização destes medicamentos na população pediátrica (CONROY *et al.*, 1999; T' JONG *et al.*, 2003; NEUBERT *et al.*, 2010; CARVALHO *et al.*, 2012; LOUREIRO *et al.*, 2013; GONÇALVES, HEINECK, 2016).

Cerca de 30% dos pacientes pediátricos hospitalizados são submetidos à antibioticoterapia e, em hospitais universitários, este índice sobe para 60%. Estima-se que o uso inadequado geral de antimicrobianos seja da ordem de 50%. A instituição de programa de uso racional de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica é muito difícil devido à elevada frequência da presença de germes multirresistentes, especialmente de estafilococo coagulase negativa. Além disso, ocorre a necessidade frequente do uso empírico de esquemas antimicrobianos com múltiplas drogas (BRASIL, 2008).

Em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no Hospital-Escola do Estado de Mato Grosso, o estudo de Queiroz *et al.* (2015) analisou as interações medicamentosas em prescrições da UTI Neonatal, demonstrando que os medicamentos mais prescritos foram

ampicilina, gentamicina e amicacina, estando presente em 30,25%, 26,89%, e 15,12% das prescrições respectivamente. No presente estudo, embora não se tenha avaliado as interações medicamentosas, entre os itens de prescrição mais prescritos, está o subgrupo terapêutico de antibacterianos para uso sistêmico, semelhante aos encontrados por Queiroz *et al.* (2015).

Dos medicamentos utilizados para o tratamento da terapia cardíaca, dopamina (3,6%) e dobutamina (3,6%) foram os mais utilizados em neonatos Pré-termo. No grupo dos pacientes a Termo, a prescrição de dopamina (5,8%) apresentou-se maior em relação à dobutamina (4,8%). No grupo dos Pós-termo, foram identificados para o tratamento cardíaco a dopamina (12,5%), a epinefrina (12,5%) e a milrinona (12,5%). A inclusão de drogas vasoativas na prescrição médica e a adoção das práticas voltadas para a recuperação hemodinâmica precoce com ressuscitação volumétrica é sugestiva no manejo farmacológico do choque séptico do recém-nascido, obtendo bom prognóstico e diminuição significativa da mortalidade (SILVEIRA, GIACOMINI, PROCIANOY, 2010).

Aos RNPT e RNT, foram prescritos principalmente gentamicina, midazolam, ampicilina, metamizol e fentanil e, para os RNPós-termo, a ampicilina, gentamicina, midazolam e fentanil. Padrão semelhante de medicamentos utilizados segundo a idade gestacional ao nascimento foi encontrado no estudo de coorte realizado numa Unidade de Terapia Intensiva Neonatal na Alemanha (NEUBERT *et al.*, 2010).

O hidrato de cloral é amplamente utilizado para sedação em procedimentos como a realização de exames de ressonância nuclear magnética, durante o qual, no momento do exame o neonato deve permanecer imóvel. No presente estudo, o hidrato de cloral representou 0,6% de todos os itens de prescrição analisados. Entre os medicamentos pertencentes ao grupo dos Psicolépticos, sua representação correspondeu a (8,6%). Estudos comprovam a diminuição da saturação da hemoglobina após o procedimento em prematuros ou em recém-nascido com mais comorbidades, tornando seu uso discutível, porém com poucas alternativas farmacológicas para este fim (LITMAN, SOIN, SALAM, 2010).

O metamizol é medicamento não aprovado nos EUA devido ao risco de induzir anemia aplásica e agranulocitose (CARVALHO *et al.*, 2012). No Brasil seu uso endovenoso se restringe a crianças com idade superior a um ano. Segundo a licença do medicamento, caso a administração parenteral seja considerada em crianças entre três e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular considerando-se que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas. (CARVALHO *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2012).

No Brasil, o metamizol é amplamente utilizado e comercializado livre de prescrição médica em formulações sólidas e líquidas orais, supositórios e injetáveis, e diversas

especialidades farmacêuticas e faz parte da lista de medicamentos essenciais do país, o que favorece sua prescrição em pacientes hospitalizados (BRASIL, 2010b).

A classificação como *off-label* de acordo com as informações obtidas no bulário da ANVISA/Bulas referência, ocorre quando o metamizol é prescrito endovenoso para crianças fora da faixa etária indicada (CARVALHO *et al.*, 2012). Os resultados apresentados demonstraram que o metamizol representou o analgésico mais prescrito, todos para administração endovenosa e na frequência se necessário. Para os RNPT, este foi o medicamento mais prescrito entre os itens de prescrição (6,6%).

Verificou-se que aproximadamente 1% dos itens de prescrição foram modificados da forma sólida para líquida oral, sendo representados pelos medicamentos espironolactona, vigabatrina, hidroclorotiazida e captopril. Resultado superior foi encontrado por T'Jong *et al.* (2003). A falta de formulações orais adequadas para crianças geralmente é solucionada por meio da derivação de forma farmacêutica que pode comprometer o tratamento, por falta de estabilidade físico-química e microbiológica, de biodisponibilidade oral e acurácia de dose (FERREIRA *et al.*, 2012).

Segundo Moriel (2012), neste contexto, compreende-se que este não é uso incorreto se não claramente contraindicado pelo fabricante, sendo uma prática que apresenta poucos ou nenhum estudo de eficácia e segurança, e que necessita da responsabilidade dos profissionais envolvidos em sua prescrição, avaliação e aprazamento por qualquer consequência que venha a ocorrer com pacientes sob este uso. Não se deve assumir que todas as formas farmacêuticas líquidas ou sólidas possam ser administradas via sonda. Visto que se leva em consideração o tamanho da partícula, pH, estabilidade física, química e microbiológica.

A falta de alternativas medicamentosas quanto à forma farmacêutica eleva o uso de medicamentos não licenciados, como é o caso do captopril, utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca, espironolactona, vigabatrina e hidroclorotiazida, não disponíveis em doses mais baixas ou em formas farmacêuticas orais líquidas (FERREIRA *et al.*, 2012).

A displasia broncopulmonar é considerada uma das principais causas de doença pulmonar crônica em lactentes. Uma forma de tratamento medicamentoso para a displasia broncopulmonar é a utilização de diuréticos para a diminuição do edema pulmonar recorrente ou função cardíaca comprometida. O medicamento de primeira escolha é a furosemida. Nos casos em que houver a necessidade de manutenção do diurético por tempo prolongado utiliza-se a espironolactona para a diminuição dos efeitos adversos como os distúrbios hidroeletrólíticos, hipercalcúria, entre outros (MONTE *et al.*, 2005).

Krzyżaniak, Pawłowska, Bajorek (2016) demonstraram que as preparações extemporâneas foram identificadas entre as principais razões para o uso de medicamentos de formas alternativas não aprovadas na informação do produto, tornando medicamentos *off-label* e/ou não licenciado. Cabe ressaltar que, devido à idade e condições clínicas do paciente, a via oral não é a via recomendada para a administração destes medicamentos, sendo necessária a administração via sonda.

A hidroclorotiazida é amplamente utilizada em crianças para o tratamento de hipertensão arterial e doenças edematosas. No Brasil, ela não se encontra numa forma farmacêutica adequada às necessidades pediátricas. Em um estudo realizado por Sousa *et al.* (2014) foi comprovada a viabilidade técnica na produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos. Neste estudo, verificamos que 0,2% dos itens de prescrição corresponderam à prescrição deste medicamento, sendo prescritos para os três grupos estudados.

No Brasil, o medicamento de escolha no tratamento de apneia neonatal é a cafeína e aminofilina (VAZ, 2011). A aminofilina faz-se necessário a apresentação em doses mais baixas, para a administração segura em neonatos, principalmente os de baixo peso (FERREIRA *et al.*, 2012). Neste estudo, este medicamento foi classificado como *off-label* em relação a sua indicação.

É evidente a dificuldade de comparação entre as prevalências dos medicamentos *off-label* e não licenciados com estudos de outros países ou no mesmo país. Esta complexidade se dá principalmente pela diferença de metodologia adotada, mas também pelas divergências entre os conceitos de medicamentos *off-label*, não licenciados e pela faixa etária avaliadas (FERREIRA *et al.*, 2012). Neste estudo, optou-se por seguir a linha de investigadores que reconhecem as diferenças entre as duas categorias de medicamentos e defendem o uso dos dois termos (BRASSICA, 2009; FERREIRA, 2011; FERREIRA *et al.*, 2012; JAIN 2012; LOUREIRO, 2013).

A classificação como *off-label* de um medicamento pode ocorrer por várias razões, incluindo a idade, dose, frequência, via de administração e indicação (OGUZ, KANMAZ, DILMEN, 2012).

Costa, Rey e Coelho (2009), analisaram os medicamentos licenciados no Brasil para uso pediátrico com restrições de faixa etária. Em crianças com idade inferior a dois anos, é extremamente dificultado pela carência de evidências sobre segurança e eficácia dos medicamentos nesta população.

A alta prevalência de neonatos expostos a medicamentos *off-label* foi constatada em um estudo realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CARVALHO *et al.*, 2012). Em estudo realizado por Santos e Heineck (2012), a maioria das crianças recebeu medicamentos de forma *off-label* (considerando mais de um critério como, por exemplo, via de administração, forma farmacêutica, indicação, dentre outros) ou não licenciados.

Em relação às prescrições de medicamentos *off-label*, o resultado deste estudo demonstrou que a frequência de prescrição destes medicamentos, de acordo com os critérios de licenciamento americano, foi superior ao resultado encontrado por Santos e Heineck (2012), que observaram 38,9% de prescrições contendo pelo menos um medicamento prescrito *off-label*, especialmente em relação à indicação terapêutica e cerca de 12% das prescrições analisadas apresentando fármacos não licenciados para pediatria.

De acordo com Ferreira *et al.* (2011), é notável a diferença entre as prescrições de medicamentos *off-label*. Em uma revisão de literatura, os mesmos evidenciaram que as prescrições de medicamentos *off-label* apresentam proporções muito diferentes variando de 3,2 a 78,7% e para os medicamentos não licenciados foi 5,5 a 24,0%, exemplificando que ainda existem discordâncias em relação à prescrição de fármacos em pediatria, que muitas vezes é embasada na prática.

Uma das principais dificuldades evidenciadas no presente estudo relacionou-se à ausência de uma base de dados oficiais para consulta, disponibilizada pela ANVISA. Essa dificuldade também foi relatada por Costa, Rey e Coelho (2009). Dessa forma, as bulas dos medicamentos disponibilizadas pelos fabricantes em suas páginas eletrônicas online ou nos produtos, acabam sendo as únicas fontes de dados disponíveis e, na maioria das vezes, não apresentam informações relacionadas aos neonatos.

A inexistência de uma base de dados completa demonstra que há falha na percepção sobre o tema no contexto brasileiro, principalmente, por parte do órgão regulador, não existindo medidas estipuladas pela ANVISA para que as indústrias farmacêuticas sejam sensibilizadas a buscarem soluções para o tema exposto. Jain (2012) evidencia que a indústria farmacêutica e as agências de financiamento têm a obrigação moral de realizar estudos de medicamentos em recém-nascidos.

## 7 CONCLUSÃO

Do total de pacientes estudados, a maioria era RNPT, do sexo masculino, com idade gestacional média ao nascimento de  $34,06 \pm 3,9$  semanas. O peso médio ao nascer foi de 2,27 Kg. A principal causa de internação hospitalar foi a prematuridade, seguida por infecção neonatal e síndrome do desconforto respiratório.

Foram prescritos 67 medicamentos diferentes, com 1786 prescrições no período do estudo. Foram identificados 2119 ítems de prescrição com média de 14,51 ítems por paciente.

Os antibacterianos para uso sistêmico e medicamentos para terapia cardíaca foram os mais prescritos.

Dos medicamentos utilizados, 31,3% não possuíam licença da ANVISA e 25,4% não possuíam licença na FDA para utilização em neonatologia.

Dos ítems de prescrição, considerando a classificação da ANVISA, 17,3% foram classificados como não licenciados e 55,6% foram classificados como *off-label*; destacando-se os prescritos de forma diferente à orientada na bula em relação a idade, frequência e dose. Considerando os critérios da FDA, 24,1% foram considerados não licenciados e 53,6% classificados como *off-label*; destacando-se os prescritos em desacordo com dose, idade e frequência.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIZENSTEIN, M. L. **Fundamentos para uso racional de medicamentos**. São Paulo: Artes Médicas. p 135-147. 2010.

ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, n. 5, p. 667-686. 2003.

ALLEGAERT, K. Adverse drug events in pediatric intensive care are common, but improvement strategies exist and are effective. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v.34, jul. 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/aip/01030582>>. Acesso em 15 de set. 2016.

ARRUÉ, A. M. *et al.* Caracterização da morbimortalidade de recém nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista de Enfermagem da UFSM**. v. 3, n. 1, p. 86-92. 2013.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede sentinela: Apresentação**. 2002. Disponível em: < <http://redesentinela-anvisa.blogspot.com.br/p/historico-da-rede.html>>. Acesso em 20 de out de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Neonatologia**. 2015. Disponível em:<[http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/programa-de-fortalecimento-da-gestao-da-saude-no-estado-de-sao-paulo/consultas-publicas/manual\\_de\\_neonatologia.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/programa-de-fortalecimento-da-gestao-da-saude-no-estado-de-sao-paulo/consultas-publicas/manual_de_neonatologia.pdf)>. Acesso em 03 de fev de 2017.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5 ed. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2010a. v.1.

BRASIL. Formulário Terapêutico Nacional. 2 ° ed. Brasília: **Ministério da Saúde**. 2010b.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Como a ANVISA vê o uso *Off-label* de medicamentos**, 2005. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm)>. Acesso em: 09 out. 2016.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Modulo 4 Uso de antimicrobianos em populações especiais**, 2008. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo4/criancas.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/criancas.htm)> Acessado em 21 out. 2016.

BRASSICA, S. C. **Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI pediátrica de Hospital Universitário de Média Complexidade**. 2009. 149 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

CAPUCHO, C. H.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. **Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** 1ª ed. São Paulo: Yendis. p. 1-127. 2011.

CALDERÓN-GUZMÁN. *et al.* Medicamentos empleados en dosis pediátricas unitarias. **Acta Pediátrica de México.** v. 33, n. 1, 2012.

CARVALHO, C. G. *et al.* Use of *off-label* and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **Jornal de pediatria. Tradução:** v. 88, n. 6, p. 465-470, 2012.

CARVALHO, P. R. Antonacci *et al.* **Medicamentos de A a Z: Pediatria-2012-2013.** Artmed Editora, 2009.

CARVALHO, P. R. A. *et al.* Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jornal de pediatria.** v. 79, n. 5, p. 397-402. 2003.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition.** v. 80, n. 2, p. p142-p145, 1999.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de pediatria.** v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

COSTA, P. Q; LIMA, J. E. S, COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** v.45 : p. 57-66. 2009.

DUARTE D.; FONSECA H. Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediátrica Portuguesa.** v39:, p. 17-22. 2008.

FERREIRA, L. A. *et al.* A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 58, n. 1, p. 82-87. 2012.

FERREIRA, L. A. *et al.* Medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 8, n. 3, p. 13. 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Use *off* approved drugs for unlabeled indications. **FDA Drug Bull.** Washington, USA. v. 12, p. 4-5. 1982.

FREIRE, D. C., CECATTI J. G., PAIVA, C. S. M. Correlação entre peso fetal estimado por ultrassonografia e peso neonatal. **Rev Bras Ginecol Obstet,** v. 32, n. 1, p. 4-10, 2010.

FREITAS, D. M. Aplasia Medular Correlacionada ao uso do Cloranfenicol. **Revista Cereus.** v. 8, n. 1, p. 127-144. 2016.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; McPHEE, J.R.; GRAUDINS, L.V. *et al.* *Off-label* Use of Medicines: Consensus Recommendations for Evaluating Appropriateness. **Medical Journal of Australia.** v. 185, n. 10, p. 544 – 48. 2006.

GONÇALVES, A. C. S. **Análise da utilização de medicamentos em uma unidade neonatal de cuidados progressivos**. 2013. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 124p.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN. Serviço de acesso a informação infraestrutura **HUMAP- UFMS**. Campo Grande, MS, 2016. Disponível em: < <http://www.ebserh.gov.br/web/humap-ufms/infraestrutura> >. Acesso: 20 out. 2016.

JAIN, L. The conundrum of *off-label* and unlicensed drug usage in neonatology. **Jornal de pediatria**. v. 88, n. 6, p. 449-451, 2012.

JUNIOR, S. *et al.* **Estudo retrospectivo sobre o uso de medicamentos em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em Brasília-DF**. 2014. Tese de Doutorado.

KASSAR, S. B. *et al.* Fatores de risco para mortalidade neonatal, com especial atenção aos fatores assistenciais relacionados com os cuidados durante o período pré-natal, parto e história reprodutiva materna. **J. Pediatr.** (Rio J.) [online]. 2013, vol.89, n.3, pp.269-277. ISSN 0021-7557. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2012.11.005>>. 15 de agosto de 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 2014, 12<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed.

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

KIMLAND, E. *et al.* Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals—a nationwide study. **Acta Paediatrica**. v. 101, n. 7, p. 772-778. 2012.

KRZYŻANIAK, N .; PAWŁOWSKA, I .; BAJOREK, B. Revisão dos padrões de utilização de medicamentos em UTI neonatais em todo o mundo. **Journal of Pharmacy Clínica e Terapêutica**. v. 41, p. 612-620. 2016.

LITMAN, R. S.; SOIN, K.; SALAM, A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. **Anesthesia & Analgesia**, 2010, v. 110, n. 3, p. 739-746. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032023>>. Acessado em: 15 de setembro 2016.

LABAUNE J-P. **Farmacocinética**. São Paulo: Andrei; 1993. p 200.

LEVEQUE, D. *Off-label* use of anticancer drugs. **The lancet oncology**. v. 9, n. 11, p. 1102-1107. 2008.

LOUREIRO, C. V. *et al.* Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 4, n. 1, p. 17-21. 2013.

MENDES, M. C. *et al.* História da farmacovigilância no Brasil. **Revista Pharmacia Brasileira**. v. 89, n. 3, p. 246-51. 2008.

MOLINA, E. V. – **Farmácia Hospitalaria Pediátrica**. 2011, Madrid: Elsevier Science.

MONTE, Luciana F. Velloso *et al.* Bronchopulmonary dysplasia. **Jornal de pediatria**. v. 81, n. 2, p. 99-110. 2005.

MORIEL P., *et al.* *Off-label* drug use via enteral feeding tubes: divergent information. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.3, n.2, p. 20-24. 2012.

NEUBERT, A. *et al.* Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. **European journal of clinical pharmacology**. v. 66, n. 1, p. 87-95. 2010.

NGUYEN, K.; CLARIS, O.; KASSAI, B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. **Acta Paediatrica**. v. 100, n. 4, p. 615-617. 2011.

NOVAK, E.; ALLEN, P. J. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. **Pediatric nursing**. v. 33, n. 1, p. 64. 2007.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **British journal of clinical pharmacology**. v. 59, n. 6, p. 674-676. 2005.

OGUZ, S. S.; KANMAZ, H. G., DILMEN, U. *Off-label* and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. **Int J Clin Pharm**. v. 34, p. 136-141. 2012.

OKUMURA, L. M.; DA SILVA, D. M.; COMARELLA, L. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, p.11-17, mar. 2016.

PRANDSTETTER C, TAMESBERGER M, WAGNER O, WEISSENSTEINER M, *et al.* Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit. **Klin Padiatr**. v. 221, n. 5, p. 312-317, 2009.

PATEL, H. *et al.* Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. **BMC Pharmacology and Toxicology**. v. 7, n. 1, p. 9. 2007.

PAULA, Cristiane da Silva *et al.* Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Rev. ciênc. farm. básica apl**. v. 32, n. 2. 2010.

PAIVA, C. S. M. Correlação entre peso fetal estimado por ultrassonografia e peso neonatal. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 32, n. 1, p. 4-10. 2010.

PEREIRA, A. C. S. *et al.* Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizadas. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, p. 1-5, fev. 2016.

PETERLINE, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Rev. Latinoam. Enfermagem**. v.11, n.1, p.88-95. 2003.

QUEIROZ, K. C. B. *et al.* Análise de interações medicamentosas identificadas em prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. **Journal of Health Sciences**. v. 16, n. 3. 2015

RADLEY, D. C.; FINKELSTEIN, S. N.; STAFFORD, R. S. *Off-label* prescribing among office-based physicians. **Archives of internal medicine**. v. 166, n. 9, p. 1021-1026. 2006.

RAMA, A. C. R. *et al.* Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 41, n. 3, p. 281-299. 2005.

RAMALHO, 2012. Desvios de crescimento intra-uterino: aspectos anatomopatológicos macroscópicos placentários na gestação de alto risco. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Goiás, Curso de Enfermagem. Disponível em: <[https://ppgenf.fen.ufg.br/up/127/o/Wilziane\\_Silva\\_Ramalho.pdf](https://ppgenf.fen.ufg.br/up/127/o/Wilziane_Silva_Ramalho.pdf)>. Acessado em: 8 de dezembro de 2016.

REINA, E. B. *et al.* Drug utilization pattern in children and *off-label* use of medicines in a pediatric intensive care unit. **Medicina Intensiva (English Edition)** ,2016, v. 40, n. 1, p. 1-8.  
ROCCHI, F. *et al.* The European paediatric legislation: benefits and perspectives. **Italian Journal of Pediatrics**. v. 36, n. 1, p. 1. 2010.

ROSA, Aline Marques *et al.* Desenvolvimento e estudo de estabilidade de formulações extemporâneas de uso oral a partir de comprimidos comerciais contendo espironolactona. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 35, n. 3, p. 392. 2015.

SAAVEDRA, I. *et al.* Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. **Revista chilena de pediatria**. v. 79, n. 3, p. 249-258. 2008.

SANTOS D. B., *et al.* *Off-label* and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **European journal of clinical pharmacology**. v. 64, n. 11, p. 1111-1118. 2008.

SANTOS, L. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso *off-label* em prescrições pediátricas de um hospital universitário**. 2009. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiology and drug safety**. v. 15, n. 9, p. 635-640. 2006.

SANTOS, L.; HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: *off-label*, unlicensed and high-alert medications. **Farmacia Hospitalaria**. v. 36, n. 4, p. 180-186. 2012.

SILVA P. **Farmacologia básica e clínica**. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1164 – 1178. 2010.

SILVEIRA, R. C.; GIACOMINI, C.; PROCIANOY, R. S. Sepsis e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 22, n. 3, p. 280-290. 2010.

SILVERMAN, W. A. *et al.* A diferença na taxa de mortalidade e incidência de kernicterus em prematuros atribuídos a dois regimes anti-bacterianos profiláticos. **Pediatrics**. v. 18, n. 4, p. 614-625. 1956.

SOUSA, A. A. *et al.* Desenvolvimento de suspensão oral de hidroclorotiazida para uso em pediatria. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 62, 2014.

T' JONG, G. *et al.* Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **European journal of clinical pharmacology**. v. 58, n. 10, p. 701-705. 2003.

TONAZIO, Letícia *et al.* Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. **HU Revista**, v. 37, n. 1, 2011.

VAN DEN BERG, H.; VAN DEN ANKER, J. N.; BEIJNEN, J. H. Cytostatic drugs in infants: a review on pharmacokinetic data in infants. **Cancer treatment reviews**. v. 38, n. 1, p. 3-26. 2012.

VAZ F. A. C. *et al.* Pediatria: Instituto da Criança Hospital das Clínicas - **Neonatologia**. 1º ed. São Paulo: Manole Ltda: p. 3-474. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO model list of essential medicines for children. First List, out. 2007a. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>. Acessado em 15 de dezembro de 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Promoting safety of medicines for children. 2007b. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion\\_safe\\_med\\_children\\_s.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_children_s.pdf)>. 17 de dezembro de 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Model Lists of Essential Medicines. **OMS** 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>>. Acesso em fevereiro de 2016.

YEWALE, V. N.; DHARMAPALAN, D. Promoting appropriate use of drugs in children. **International journal of pediatrics**, v. 2012, 2012.

## 9 ANEXO

### ANEXO A – Parecer Comitê de ética e Pesquisa/ CEP/ UFMS/ N°1.083.906

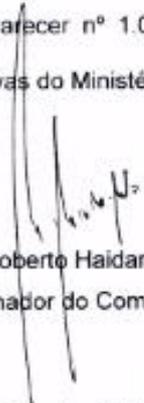


**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS**



### Carta de Aprovação

O protocolo CAAE **44298115.4.0000.0021** da Pesquisadora Erika Gomes de Souza intitulado "Perfil da prescrição de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em um Hospital de Ensino" foi aprovado em 1º de junho de 2015, Parecer nº 1.083.906, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.



Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 15 de junho de 2015.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
<http://www.propp.ufms.br/bof/etica/cep/>  
b.cep@ufms.br  
fone 0X67 3345-7187

**ANEXO B – Parecer Conselho Diretivo do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP)/ Nº082/2015**




Resolução nº52, de 06 de Julho de 2015.

O Presidente do Colegiado Executivo do HUMAP-UFMS, filial da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH, no uso de suas atribuições legais e regimentais, considerando a Lei nº 12350, de 15 de dezembro de 2011, art. 6º, o Regimento Interno da EBSERH, artigos 46 e 47, conforme reunião do Colegiado Executivo realizada em 30 de Junho de 2015 e CI nº 082/2015, da Gerência de Ensino e Pesquisa de, **RESOLVE**:

Considerando a CI nº082/2015 da Gerência de Ensino e Pesquisa de 03 de Julho de 2015:

**APROVAR**– Projeto de pesquisa: Perfil da prescrição de medicamentos na UTI Neonatal em um Hospital de Ensino.

1. O presente projeto tem como pesquisadora: **Érika Gomes de Souza**.
2. Orientadora: **Dra Maria Tereza Ferreira Duenhas Montreal**.
3. Prazo de Execução: Julho de 2015 a Outubro de 2015.



**CLAUDIO WANDERLEY LUIZ SAAB**  
Presidente do Colegiado Executivo HUMAP-UFMS

Gabinete do Superintendente HUMAP-UFMS  
 Av. Senador Celso Ramos, 333 - Unidade Universitária - Vila Ipiranga - Campo Grande-MS - 79000-100  
 Fone: (67) 3343-3302 - (67) 3343-3079/3070 - [www.ufms.br](http://www.ufms.br) - e-mail: [secretaria@ufms.br](mailto:secretaria@ufms.br)

## 10 APÊNDICE

### APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados no hospital

1. Data da coleta dos dados: |||||||
2. Prontuário: \_\_\_\_\_.
3. Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_.
4. Gênero:  1- masculino 2-feminino
5. Data Nascimento: |||||||
6. Classificação da população: IG \_\_\_\_\_  
 1- Pré-termo                      2-Termo                      3- Pós-termo
7. Causas da internação hospitalar:

	CID

8. Dias de internação: \_\_\_\_\_
9. Nascido no hospital?  1- sim 2-não
10. Atestado de óbito?  1- sim 2-não
11. Reinternação?  1- sim 2-não
12. Data de internação na UIT Neonatal: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
13. Idade Materna: \_\_\_\_\_
14. Realizou pré-natal?  1- sim 2-não

Data da prescrição: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dia: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_g

Prescrição							ANVISA			FDA		
Nº	Medicamento	Posologia	Via de Adm.	Mod NEO? 0-não 1-sim	2º-ATC	5º-ATC	1- LIC 2- N LIC	USO IND 1-Sim 2-Não	OFF LABEL 1-Sim 2-Não	1- LIC 2- N LIC	USO IND 1-Sim 2-Não	OFF LABEL 1-Sim 2-Não

Obs.

\_\_\_\_\_

**APÊNDICE B – Outros – Causas de admissão na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, 2014. Campo Grande-MS, 2017.**

Causas de admissão	Pré-termo (n= 105)		Termo (n= 40)		Pós-termo (n= 1)		Total	
	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>a</sup>	n	(%) <sup>b</sup>
Acidose metabólica	2	1,9	0	0	0	0	2	1,4
Anemia	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Anóxia perinatal	4	3,8	4	10	0	0	8	5,5
Apnéia	2	1,9	1	2,5	0	0	3	2,1
Arritmia cardíaca	0	0,0	1	2,5	0	0	1	0,7
Artresia de duodeno	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Asfixia perinatal	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Atelectasia	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Baixo peso	2	1,9	0	0	0	0	1	0,7
Bradcardia	1	1,0	2	5	0	0	3	2,1
Cardiopatía	0	0,0	2	5	0	0	2	1,4
Cianose	1	1,0	1	2,5	0	0	2	1,4
Displasia broncopulmonar	2	1,9	0	0	0	0	2	1,4
Doença renal polimulticística	2	1,9	0	0	0	0	2	1,4
Enterocolite necrozante	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Eventração diafragmática	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Fenda palatina	0	0,0	1	2,5	0	0	1	0,7
Gastroenterite	0	0,0	1	2,5	0	0	1	0,7
Gemência	2	1,9	1	2,5	0	0	3	2,1
Hemorragia digestiva	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Hemorragia pulmonar	0	0,0	2	5	0	0	2	1,4
Hipertensão pulmonar	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Hipocalcemia	3	2,9	0	0	0	0	3	2,1
Insuficiência renal	1	1,0	4	10	0	0	5	3,4
Insuficiência respiratória	3	2,9	0	0	0	0	3	2,1
Macrossomia	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Membrana hialina	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Obstrução intestinal	0	0,0	1	2,5	0	0	1	0,7
PCA	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Rubéola	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Sífilis	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7
Sofrimento fetal	2	1,9	1	2,5	0	0	3	2,1
Sopro cardíaco A/E Bilateral	1	1,0	1	2,5	0	0	3	2,1
Toxoplasmose	1	1,0	0	0	0	0	1	0,7

<sup>a</sup>. Porcentagem das causas de admissão para a faixa etária especificada

<sup>b</sup>. Porcentagem das causas de admissão do total de pacientes.

PCA: Persistência do Canal Arterial

**APÊNDICE C - Outros** – Principais grupos terapêuticos, medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

(Continua)

Grupo Terapêutico	Medicamentos	n	Representação no Grupo Terapêutico (%)	Representação no total de itens prescritos (n=2119) (%)
B03 Preparativos antianêmicos n = 136	Acido fólico	61	44,9	2,9
	Cianocobalamina	55	40,4	2,6
	Sulfato ferroso	13	10,3	0,7
	Eritropoietina humana	2	1,5	0,1
	Ferro quelato glicinato	4	2,9	0,2
B02 Anti-hemorrágicos n = 93	Fitomenadiona	93	100,0	4,3
N03 Antiepiléticos n = 92	Fenobarbital	78	84,8	3,7
	Fenitoína	6	6,5	0,3
	Vigabatrina	8	8,7	0,4
A07 Antidiarrêicos/ anti- inflamatórios intestinais/ agentes anti-infecciosos n = 77	Nistatina	77	100	3,7
A03 Fármacos utilizados nas desordens gastrointestinais n = 73	Bromoprida	68	93,06	3,2
	Domperidona	5	6,94	0,2
A12 Suplementos minerais n = 65	Sulfato de zinco	48	76,1	2,5
	Complexo de proteína de zinco	7	9,9	0,3
	Fosfato tricálcio	10	14,1	0,5
C03 Diurético n = 64	Furosemida	51	79,7	2,4
	Espironolactona	8	12,5	0,4
	Hidroclorotiazida	5	7,8	0,2
A11 Vitaminas n = 71	Polivitamínicos	71	100,0	3,1
H02 Corticoides de uso sistêmico n = 43	Dexametasona	40	93,0	1,9
	Hidrocortisona	3	7,0	0,1
R03 Fármacos usados nas doenças respiratórias obstrutivas n = 42	Aminofilina	30	71,4	1,4
	Budesonida	12	28,6	0,6
N06 Psicoanalépticos n = 38	Caféina	38	100	1,8
R07 Sistema de produtos para outras doenças respiratórias n = 26	Fosfolídeos naturais	26	100	1,2

**APÊNDICE C - Outros** – Principais grupos terapêuticos, medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014, classificados de acordo com a ATC. Campo Grande-MS, 2017.

(Conclusão)

Grupo Terapêutico	Medicamentos	n	Representação no Grupo Terapêutico (%)	Representação no total de itens prescritos (n=2119) (%)
J02 Antimicóticos para uso sistêmico n = 23	Anfotericina B	12	52,2	0,57
	Fluconazol	11	47,8	0,52
A02 Fármacos para distúrbios ácidos relacionados n = 22	Omeprazol	9	40,9	0,4
	Ranitidina	12	54,5	0,6
	Sucralfato	1	4,5	0,0
C02 Anti-hipertensivos n = 20	Nitroprussiato de sódio	20	100,0	0,9
B05 Substitutos do sangue e soluções n = 11	Albumina humana 20%	11	100,0	0,5
R05 Preparações para tosse e resfriado n = 8	Acetilcisteína	8	100,0	0,4
L03 Imunoestimulante n = 5	Filgrastim	5	100,0	0,2
M01 Anti-inflamatórios e antirreumáticos n = 4	Ibuprofeno	4	100,0	0,2
S01 Oftalmológicos n = 2	Latanoprostá	2	100,0	0,1
M03 Relaxantes musculares n = 2	Atracúrio	2	100,0	0,1
C09 Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina n = 1	Captopril	1	100,0	0,0
A06 Fármacos usados na constipação n = 1	Glicerina	1	100,0	0,0
V03 Todos os outros produtos terapêuticos n = 1	Poliestirenosulfonato de cálcio	1	100,0	0,0

**APÊNDICE D – Outros** – Medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para recém-nascido Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande-MS, 2017.

(Continua)

Pré-termo (n= 803)			Termo (n= 185)			Pós-termo (n= 0)		
Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)
Ácido fólico	56	3,4	Fitomenadiona	14	2,9	-	-	-
Nistatina	56	3,4	Epinefrina	13	2,7	-	-	-
Bromoprida	51	3,1	Furosemida	13	2,7	-	-	-
Fenobarbital	50	3,1	Amicacina	11	2,3	-	-	-
Cianocobalamina	47	2,9	Piperacilina + tazobactam	10	2,1	-	-	-
Amicacina	46	2,8	Dexametasona	9	1,9	-	-	-
Sulfato de zinco 0,48%	46	2,8	Nitroprussiato de sódio	8	1,7	-	-	-
Piperacilina + tazobactam	41	2,5	Cianocobalamina	8	1,7	-	-	-
Furosemida	38	2,3	Sulfato de zinco 0,48%	8	1,7	-	-	-
Cafeína	36	2,2	Vigabatrina	8	1,7	-	-	-
Dexametasona	31	1,9	Vancomicina	7	1,5	-	-	-
Aminofilina	30	1,8	Meropenem	6	1,2	-	-	-
Fosfolídeos naturais	25	1,5	Cefepime	6	1,2	-	-	-
Meropenem	25	1,5	Hidrato de cloral	6	1,2	-	-	-
Vancomicina	22	1,4	Polivitamínicos	5	1	-	-	-
Linezolida	12	0,7	Ácido fólico	5	1	-	-	-
Sulfato ferroso	12	0,7	Benzilpenicilina	4	0,8	-	-	-
Anfotericina B	11	0,7	Budesonida	3	0,6	-	-	-
Nitroprussiato sódio	11	0,7	Fluconazol	3	0,6	-	-	-
Fosfato tricalcico	10	0,6	Filgrastim	3	0,6	-	-	-
Ranitidina	10	0,6	Milrinona	3	0,6	-	-	-
Albumina humana 20%	9	0,6	Cafeína	2	0,4	-	-	-
Budesonida	9	0,6	Sulfato ferroso	2	0,4	-	-	-
Ciprofloxacino	9	0,6	Ranitidina	2	0,4	-	-	-
Cefepime	8	0,5	Albumina	2	0,4	-	-	-

**APÊNDICE D – Outros** – Medicamentos e itens de prescrição identificados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, janeiro a dezembro de 2014 para recém-nascido Pré-termo, Termo e Pós-termo. Campo Grande-MS, 2017.

							(Conclusão)	
Fluconazol	8	0,5	Omeprazol	2	0,4	-	-	-
Metronidazol	8	0,5	Diazepam	2	0,4	-	-	-
Acetilcisteína	7	0,4	Atracúrio	2	0,4	-	-	-
Espironolactona	7	0,4	Alprostadil	2	0,4	-	-	-
Hidrato de cloral	7	0,4	Fosfolipídios naturais	1	0,2	-	-	-
Omeprazol	7	0,4	Anfotericina B	1	0,2	-	-	-
Quelato zinco	7	0,4	Metronidazol	1	0,2	-	-	-
Ceftriaxona	6	0,4	Espironolactona	1	0,2	-	-	-
Penicilina cristalina	6	0,4	Acetilcisteína	1	0,2	-	-	-
Fenitoína	5	0,3	Fenitoína	1	0,2	-	-	-
Cefalotina	4	0,2	Domperidona	1	0,2	-	-	-
Domperidona	4	0,2	Hidroclorotiazida	1	0,2	-	-	-
Hidroclorotiazida	4	0,2	Ibuprofeno	1	0,2	-	-	-
Ferro quelato glicinato	3	0,2	Ferro quelato glicinato	1	0,2	-	-	-
Hidrocortisona	3	0,2	Teicoplanina	1	0,2	-	-	-
Ibuprofeno	3	0,2	Imipenem/cilastatina	1	0,2	-	-	-
Eritropoetina humana	2	0,1	Sucralfato	1	0,2	-	-	-
Filgastrin	2	0,1	Captopril	1	0,2	-	-	-
Latanoprost	2	0,1	Cefazolina	1	0,2	-	-	-
Teicoplanina	2	0,1	Glicerina	1	0,2	-	-	-
Cefalexina	1	0,1						
Diazepam	1	0,1						
Imipenem	1	0,1						
Milrinona	1	0,1						
Poliestireno sulfonato de cálcio	1	0,1						

**APÊNDICE E – Artigo****Título: Utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados em Unidade de Tratamento Intensiva Neonatal**

Título abreviado: Utilização de medicamentos *OL* e *NL* na *UTIN*

Autores:

Erika Gomes de Souza<sup>1</sup>

Maria Tereza Duenhas Monreal<sup>2</sup>

Mestranda em Farmácia na Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS).  
Especialista em Saúde Pública pela UNINTER. Farmacêutica no Hospital Santa Casa de  
Campo Grande, Campo Grande, Brasil;

erika.g.souza@hotmail.com

<http://lattes.cnpq.br/3456074527195088>

Autor

Doutorado em Doenças Tropicais pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Filho, Brasil;

Docente do Programa de Pós-Graduação em Farmácia na Universidade Federal do  
Mato Grosso do Sul, Brasil. Campo Grande, Brasil;

maitemonreal@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/7038719270161251>

Orientador

Conflito de interesse: nada a declarar.

Autor para correspondência:

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

Rua Chanés, 91 – Chácara Cachoeira

Campo Grande-MS, 79 040-004.

(67) 99177 2760

maitemonreal@gmail.com

Fonte financiadora: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Author agreement (na submissão, enviar separadamente):

Campo Grande, MS, 31 de março de 2017.

**Título do manuscrito: Utilização de medicamentos *off-label* e não licenciado em Unidade de Tratamento Intensiva Neonatal**

**Os autores do artigo acima asseguram que:**

- a) O artigo é original.
- b) Nunca foi publicado e não será publicado em outra revista.
- c) Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica.
- d) Todos os autores leram e aprovaram a versão final.
- e) Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.
- f) Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito.
- g) Reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais quando o artigo for publicado.

Erika Gomes de Souza

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

## Resumo

**Objetivo:** Descrever o perfil da prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, identificar na bula dos medicamentos prescritos as informações referentes ao uso em pediatria/neonatologia, segundo os registros da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e *Food and Drug Administration*.

**Método:** estudo de coorte retrospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um hospital de ensino no período de janeiro a dezembro/2014. Para a classificação dos medicamentos em *off-label* e não licenciados no Brasil foram utilizados o bulário eletrônico e bulas dos fabricantes, nos Estados Unidos utilizou-se a base de dados DrugDex da Micromedex.

**Resultados:** No período de estudo foram analisados 146 prontuários. Dos pacientes internados, os recém-nascidos pré-termo tiveram maior prevalência (71,9%), sendo a prematuridade a causa de internação mais frequente (67,1%). A classe terapêutica mais prescrita foram os antimicrobianos (24,5%). Evidenciou-se o uso de medicações *off-label* de acordo com os critérios de licenciamento brasileiro (55,6%) e americano (53,6%). De acordo com as razões para a classificação de uso *off-label*, a mais frequente foi em relação a faixa etária de acordo com a ANVISA e em relação à dose segundo FDA.

**Conclusões:** Os resultados do presente estudo confirmam o uso elevado de medicamentos não licenciados e *off-label* na UTIN durante o período de internação hospitalar. Faz-se necessário a regulamentação do uso *off-label* e não licenciados em neonatos para a segurança dos pacientes e maior controle pelas agências reguladoras de medicamentos.

**Palavras-chave:** Neonatos. Medicamento. *Off-label*. Unidade de Terapia Intensiva.

## Introdução

Na garantia de uma terapia segura, eficaz e racional de medicamentos para pacientes pediátricos, são necessários conhecimentos das diferenças no mecanismo de ação, absorção, metabolismo e excreção que aparecem durante o crescimento e desenvolvimento, pois são consideradas as modificações dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos com a idade<sup>1,2,3</sup>.

Portanto, em razão dessas particularidades, não é possível extrapolar dados provenientes de estudos de medicamentos com testes realizados apenas na população adulta, embora na prática clínica, as crianças sejam frequentemente submetidas à terapia com esses medicamentos, ignorando-se completamente suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tornando-as especialmente vulneráveis quanto ao uso de medicamentos e seus efeitos nocivos pela dificuldade de avaliar os riscos e benefícios do medicamento<sup>4,5</sup>.

Ainda existe escassez no conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças, apesar dos muitos avanços feitos pela indústria farmacêutica e as alterações na legislação que tentam melhorar a rotulagem de medicamentos para crianças<sup>6,7</sup>.

Menos da metade dos medicamentos utilizados em crianças foram investigados para a população pediátrica. No uso não aprovado ou não padronizado é uma preocupação que relaciona o benefício clínico e riscos a que ficam expostos os pacientes, pois em várias situações, não existem evidências que comprovem a segurança do medicamento não licenciado<sup>8</sup>.

A utilização de medicamentos classificados como *off-label* e/ou não licenciado, configura-se quando ocorre a prescrição de um medicamento registrado para um uso que não está incluído ou é negada na informação do produto ou que não tenham sido aprovados para uso em geral, não foram aprovados para uso em crianças, são contraindicados para determinada faixa etária, são fabricados ou modificados no hospital ou para que não há nenhuma dosagem específica para crianças<sup>9,10</sup>.

Estudos que abordam esse tema, relatam que medicamentos *off-label* e não licenciados são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90%<sup>11,12,13,14</sup>.

Considerando a problemática da utilização de medicamentos na população pediátrica, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil da prescrição de medicamentos em pacientes hospitalizados na UTIN, identificando os medicamentos *off-label* e não licenciados segundo o critério de licenciamento brasileiro e americano.

## Métodos

Estudo de coorte retrospectivo, incluindo os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) no período de janeiro a dezembro/2014.

Os recém-nascidos eram acompanhados pela equipe assistencial da UTIN. Para cada paciente admitido na UTIN durante o período de estudo, um formulário foi gerado com informações relacionadas ao paciente (idade gestacional ao nascimento, sexo e causas da internação hospitalar) e às prescrições medicamentosas (medicamentos prescritos, via de administração, apresentação, forma farmacêutica, frequência de administração e dose).

Foram incluídos no estudo, pacientes que apresentaram prescrição com pelo menos um medicamento nas primeiras 24h de internação. Excluiu-se do estudo soluções para reposição volêmica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados, administração de oxigênio e lavagem de cateter de salina e heparina. Para cada medicamento, foram coletadas informações sobre apresentação, posologia, dose e via de administração.

Os recém-nascidos foram classificados, segundo a idade gestacional (IG) ao nascimento em pré-termo (< 37 semanas completas), a termo ( $\geq$  37 semanas e < 42 semanas completas) e pós-termo ( $\geq$  42 semanas)<sup>15</sup>.

O critério adotado para classificação dos medicamentos baseou-se na aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tendo como referência seu bulário

eletrônico e o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, de 2015. Foi empregada a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)*, classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde para enquadrar todos os tipos de fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

Cada medicamento foi classificado como licenciado, não licenciado ou *off-label*, baseado na informação da licença do produto. Foram considerados licenciados os medicamentos com registro no órgão sanitário (ANVISA/FDA), com utilização para determinada população, em condições clínicas e esquemas posológicos definidos por ensaios clínicos<sup>16,17</sup>. Medicamentos não aprovados (ANVISA/FDA) para uso em criança, contraindicado para o uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, ou concentração específica para crianças foram classificados como não licenciados<sup>17</sup>.

Na categoria *off-label*, foram considerados medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou a indicação para uso em crianças<sup>16,17</sup>.

Os dados foram organizados em planilha do aplicativo Microsoft Office Excel 2016 e foram analisados por meio do programa Stata, versão 12.0, de 2011. Utilizou-se o Teste "*t de student*", não pareado bicaudal, assumindo variâncias diferentes para comparação dos resultados, com um intervalo de confiança de 95%, com nível de significância de 5%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, e pelo Conselho Diretivo do HUMAP, conforme estabelecido na Resolução nº466 de 12 de dezembro de 2012.

## Resultados

Foram admitidos, 146 recém-nascidos, e registrados 2119 itens de prescrição. Dentre todos os itens de prescrição, foram identificadas 67 medicações no total. Os dados do estudo foram baseados nos prontuários de pacientes internados na UTIN, correspondendo a 88,5% dos pacientes internados de janeiro a dezembro de 2014. Obteve-se 1786 prescrições, com uma média de 14,51 itens por paciente.

A identificação de medicamentos licenciados de acordo com a ANVISA foi de 82,7%. Os medicamentos não licenciados corresponderam 17,3% e 55,6% foram prescritos de modo *off-label*. O uso *off-label* mais prevalente, segundo ANVISA, foi para medicamentos fora faixa etária 62,5% e frequência 18,8%. Os medicamentos licenciados prescritos de acordo com a FDA foram de 75,9%. Os medicamentos não licenciados correspondem 24,1% e 53,6%

foram classificados como *off-label*. O uso *off-label* mais prevalente, segundo FDA, foi em relação a dose 33,7% e faixa etária 31,6%.

O peso médio ao nascer foi de 2,27Kg  $\pm$  0,85. Dos pacientes internados 57,5% pertenciam ao sexo masculino. O tempo médio de internação foi de 9 dias. A causa de internação mais frequente correspondeu a prematuridade (67,1%), seguida de infecção neonatal (53,4%) e síndrome do desconforto respiratório (39,7%).

A idade gestacional média ao nascimento variou de 24 a 42 semanas. Nesta categoria, os pacientes foram divididos em três grupos: Recém-nascido pré-termo, idade gestacional (IG) < 37 semanas completas; recém-nascido a termo, IG > 37 semanas < 42 semanas completas; pós-termo, IG  $\geq$  42 semanas. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto as variáveis peso, tempo de internação e idade gestacional entre os grupos etários.

Os grupos terapêuticos mais prescritos de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram antimicrobianos de uso sistêmico (24,5%), seguido de analgésicos (13,4%), terapia cardíaca (11,6%) e psicodélicos (7,1%). De acordo com a idade gestacional, os antimicrobianos para uso sistêmico foram os mais prescritos nas três faixas etárias. Na tabela 1 são apresentados os medicamentos frequentemente prescritos a cada grupo.

**Tabela 1** – Medicamentos frequentemente prescritos à Pré-termo, Termo e Pós-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no período do estudo.

Pré-termo (n=1629)			Termo (n=482)			Pós-termo (n=8)		
Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)
Metamizol	107	6,6	Ampicilina	38	7,9	Ampicilina	1	12,5
Gentamicina	104	6,4	Metamizol	38	7,9	Gentamicina	1	12,5
Midazolam	103	6,3	Gentamicina	37	7,7	Midazolam	1	12,5
Fentanil	101	6,2	Fentanil	37	7,7	Fentanil	1	12,5
Ampicilina	100	6,1	Midazolam	31	6,4	Dopamina	1	12,5
Fitomenadiona	78	4,8	Dopamina	28	5,8	Nitroprussiato de sódio	1	12,5
Polivitamínicos	60	3,7	Fenobarbital	28	5,8	Milrinona	1	12,5
Dobutamina	58	3,6	Dobutamina	23	4,8	Epinefrina	1	12,5
Dopamina	58	3,6	Nistatina	21	4,4			
Epinefrina	57	3,5	Bromoprida	16	3,3			
Subtotal	826	50,7		297	61,6		8	100
Outros	803	49,3		185	38,1		0	0
Total	1629	100		482	100		8	100

Segundo a ANVISA, os medicamentos não licenciados foram dopamina, cafeína, cianocobalamina, sulfato de zinco 0,48%, meropenem, hidrato de cloral, omeprazol, ciprofloxacino, fosfato de cálcio, ranitidina, fentanila, bromoprida, aminofilina, filgastrina, espironolactona, alprostadil, captopril, hidroclorotiazida, vigabatrina, complexo de proteína de zinco, latanoprost. Os medicamentos *off-label* para faixa etária foi dipirona, fentanil, dopamina, fenobarbital, bromoprida, cianocobalamina, piperacilina+tazobactam, meropenem e cefepime. Em relação a frequência a gentamicina foi o mais prescrito.

Na classificação de acordo com a FDA, os medicamentos não licenciados foram bromoprida, dopamina, fenobarbital, metronidazol, omeprazol, albumina humana 20%, metamizol, piperacilina + tazobactam, milrinona, budesonida, ciprofloxacino, fluconazol, latanoprost, sucralfato, espironolactona, captopril, hidroclorotiazida, complexo de proteína de zinco, fosfato de cálcio, vigabatrina. Os medicamentos com maior frequência de prescrição *off-label* para dose foram ácido fólico, polivitamínicos, cianocobalamina, fitomenadiona, aminofilina, meropenem e furosemida. Na classificação por faixa etária, os mais prescritos foram dopamina, fenobarbital, piperacilina+tazobactam, bromoprida e cefepime.

## Discussão

Os resultados encontrados mostram que os recém-nascidos estão expostos a número elevado de medicamentos. O sexo masculino apresentou prevalência discreta sobre o feminino, recém-nascidos pré-termo apresentaram maior frequência entre os grupos etários estudados. Resultados semelhantes foram identificados em estudo realizado na UTIN de um hospital universitário na Alemanha<sup>10</sup>.

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo complexo que depende de fatores genéticos, ambientais, nutricionais, placentários e endócrinos. Em relação à idade gestacional ao nascimento dos pacientes internados nas unidades de terapias intensivas neonatais, observou-se que, no hospital estudado, os Pré-termo foram os principais pacientes internados. Nos estudos de Neubert, *et al.* (2010)<sup>18</sup> e Kassir, *et al.* (2012)<sup>19</sup> resultados semelhantes foram encontrados. Tal semelhança pode ser justificada pelos desvios do desenvolvimento fetal durante a gestação e parto, não apenas nos primeiros dias de vida, mas também durante a vida, aparecendo como doenças metabólicas.

O peso do recém-nascido, em resposta ao desenvolvimento fetal, está diretamente relacionado à idade gestacional e velocidade do crescimento intra-uterino<sup>20,21</sup>.

O perfil predominante das causas de admissão foi a prematuridade (67,1%), infecção neonatal (53,4%) e síndrome do desconforto respiratório (39,7%). Em estudo realizado na

UTIN de hospital de alta complexidade no Sul do Brasil, demonstrou que entre os recém-nascidos a prematuridade (57%) e desconforto respiratório (57%) foram as principais causas de hospitalização<sup>22</sup>.

Medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico são frequentemente utilizados para tratamento empírico de sepse neonatal e estão entre as classes terapêuticas dos medicamentos mais prescritos durante o período de internação. Assim como no presente estudo, pesquisas evidenciam a utilização destes medicamentos na população pediátrica<sup>18,23,24,25,26,27</sup>.

Cerca de 30% dos pacientes hospitalizados são submetidos à antibioticoterapia e, em hospitais universitários, este índice sobe para 60%. Estima-se que o uso inadequado geral de antimicrobianos seja da ordem de 50%. A instituição de programa de uso racional de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica é muito difícil devido à elevada frequência da presença de germes multirresistentes, especialmente de estafilococo coagulase negativa. Além disso, ocorre a necessidade frequente do uso empírico de esquemas antimicrobianos com múltiplas drogas<sup>5</sup>.

Dos medicamentos utilizados para o tratamento da terapia cardíaca, dopamina e dobutamina foram os mais utilizados em neonatos Pré-termo e a Termo. A inclusão de drogas vasoativas na prescrição médica e a adoção das práticas voltadas para a recuperação hemodinâmica precoce com ressuscitação volumétrica é sugestiva no manejo farmacológico do choque séptico do recém-nascido, obtendo bom prognóstico e diminuição significativa da mortalidade<sup>28</sup>.

A classificação como *off-label* de um medicamento pode ocorrer por várias razões, incluindo a idade, dose, frequência, via de administração e indicação<sup>29</sup>. Em um hospital de Belo Horizonte, 1.054 itens de prescrições foram analisados e verificada a prevalência de 23,4% para fármacos de uso *off-label* e de 12,6% para os não licenciados na UTI pediátrica, baseando-se na classificação dos medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>30</sup>. O presente estudo avaliou 2.119 itens de prescrições e demonstrou a prevalência de 55,6% para medicamentos de uso *off-label* e 17,3% para não licenciados.

Visando a redução de procedimentos desnecessários e a redução do tempo médio de internação, a prática da utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados tornou-se comum nas UTIN, considerando-se as condições clínicas dos pacientes. Uma pesquisa realizada na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital em Porto Alegre não encontrou relação de prevalência entre a gravidade da doença e a utilização destes medicamentos<sup>14</sup>.

O metamizol é medicamento não aprovado nos EUA devido ao risco de induzir anemia aplásica e agranulocitose<sup>25</sup>. No Brasil seu uso endovenoso se restringe a crianças com

idade superior a um ano. Segundo a licença do medicamento, caso a administração parenteral seja considerada em crianças entre três e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular considerando-se que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas<sup>25</sup>. Os resultados apresentados demonstraram que o metamizol representou o analgésico mais prescrito entre os pacientes pré-termo e termo, todos para administração endovenosa e na frequência se necessário.

A falta de formulações orais adequadas para crianças geralmente é solucionada por meio da derivação de forma farmacêutica que pode comprometer o tratamento, por falta de estabilidade físico-química e microbiológica, de biodisponibilidade oral e acurácia de dose<sup>30</sup>.

As prescrições de medicamentos não disponíveis em doses mais baixas ou em formas farmacêuticas orais líquidas elevam o uso de medicamentos não licenciados, como é o caso do captopril, utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca, espironolactona, vigabatrina e hidroclorotiazida<sup>30</sup>.

Os resultados do presente estudo confirmam o uso elevado de medicamentos não licenciados e *off-label* na UTIN durante o período de internação hospitalar. Faz-se necessário a regulamentação do uso *off-label* e não licenciados em neonatos para a segurança dos pacientes e maior controle pelas agências reguladoras de medicamentos.

### Referências bibliográficas

1. Food and drug administration. Use *off* approved drugs for unlabeled indications. FDA Drug Bull, Washington. 1982; 12:4-5.
2. Rama ACR, Veiga F, Figueiredo IV, Sousa A, Caramona M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. J. Pharm. Sci. 2005;41:281-299.
3. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. Revista chilena de pediatria. 2008;79: 249-258.
4. Soyama P. Pesquisas clínicas com crianças causam impasses éticos. Com ciência: Revista eletrônica de Jornalismo. SBPC/Labjo. 2009; mar 15.
5. SILVA P. Farmacologia básica e clínica. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010: 1164 – 1179.
6. Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. Pediatric nursing. 2007; 33.

7. Reina BE, Medina CAF, Vega JMA, Ocaña RR, Márquez REI, Ruiz EA. Drug utilization pattern in children and *off-label* use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Medicina Intensiva*. 2016;40: 1-8.
8. Turner SEAN, Nunn AJ, Fielding K, Choonara IMTI. Adverse drug reactions to unlicensed and *off-label* drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica*. 1999; 88: 965-968.
9. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *Jornal de pediatria*. 2003; 79: 397-402.
10. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. *Off-label* use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Medical Journal of Australia*. 2006;185: 544-548.
11. Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and *off-label* use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1263-1271.
12. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M *et al*. Unlicensed and *off-label* drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136:218-22.
13. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on *off-label* drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-558.
14. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr*. 2003;79:397-402.
15. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Neonatologia. Disponível em:<[http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/programa-de-fortalecimento-da-gestao-da-saude-no-estado-de-sao-paulo/consultas-publicas/manual\\_de\\_neonatologia.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/programa-de-fortalecimento-da-gestao-da-saude-no-estado-de-sao-paulo/consultas-publicas/manual_de_neonatologia.pdf)>. 2015. Acesso em 03 de fev de 2017.
16. Costa, PQD, Rey LC, Coelho HLL. (2009). Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *Jornal de pediatria*. 2009; 85: 229-235.
17. Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. 1ed.Yendis; 2011 p. 115-126.
18. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2010; 66: 87.
19. Kassar SB, Melo A, Coutinho SB, Lima MC, Lira PI. Fatores de risco para mortalidade neonatal, com especial atenção aos fatores assistenciais relacionados com os cuidados durante o período pré-natal, parto e história reprodutiva materna. *J Pediatr*. 2013;89:269-277.

20. Paiva CSM. Correlação entre peso fetal estimado por ultrassonografia e peso neonatal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010; 32: 4-10.
21. Ramalho WS. Desvios de crescimento intra-uterino: aspectos anatomopatológicos macroscópicos placentários na gestação de alto risco. [dissertação]. Universidade federal de Goiás; 2012.
22. Arrué AM, Neves ET, Silveira A, Pieszak G. Caracterização da morbimortalidade de recém nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. Revista de Enfermagem da UFSM. 2013; 3: 86-92.
23. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and *off-label* drug use in neonates. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1999; 80: 142-145.
24. T' Jong G, Eland IA, Sturkenboom MC, Van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. European journal of clinical pharmacology. 2013; 58: 701-705.
25. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of *off-label* and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. Jornal de pediatria. 2012; 88: 465-470.
26. Loureiro CV, Néri ED, Dias HI, Mascarenhas MB, Fonteles MM. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2013; 4: 17-21.
27. Gonçalves MG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. Revista Paulista de Pediatria. 2016; 34: 11-17.
28. Silveira RDC, Giacomini C, Procianoy RS. Seps e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2010; 22: 280-290.
29. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. *Off-label* and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. International journal of clinical pharmacy. 2012; 34: 136-141.
30. Abreu Ferreira L, Cunha Ibiapina C, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Revista da Associação Médica Brasileira. 2012; 58: 82-87.