

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS
EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS
PROGRESSIVOS**

ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES

BELO HORIZONTE
2013

ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana.

Coorientador: Prof. Dr. Adriano Max Moreira Reis.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina-UFMG

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenadora: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

COLEGIADO

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira – Titular	Prof ^a . Débora Márques de Miranda – Suplente
Prof ^a . Ana Cristina Simões e Silva – Titular	Prof ^a . Benigna Maria de Oliveira – Suplente
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira – Titular	Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Suplente
Prof ^a . Ivani Novato Silva – Titular	Prof ^a . Juliana Gurgel – Suplente
Prof. Jorge Andrade Pinto – Titular	Prof ^a . Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente
Prof. Marcos José Burle de Aguiar – Titular	Roberta Maia de Castro Romanelli – Suplente
Prof ^a . Maria Cândida F. B. Viana – Titular	Prof ^a . Cláudia Regina Lindgren – Suplente
Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular	Izabel Vasconcelos Barros Poggiali – Discente Suplente

Dedico este trabalho a todos os profissionais da área da saúde que se dedicam à atenção às crianças, especialmente aos neonatos, e que buscam uma melhoria na qualidade da assistência prestada a esses pacientes.

AGRADECIMENTOS

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

À Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana, pela acolhida, pelo empenho e pelo incentivo, com orientações preciosas na realização deste trabalho.

Ao Prof. Adriano Max Moreira Reis pelas sugestões tão valiosas, pelo apoio, pelo carinho e pela grande dedicação.

Aos meus pais, Zélia e Daniel pelo exemplo da perseverança e da busca pelo conhecimento e pelo apoio incondicional.

Às minhas irmãs, Dani e Clau, pela força e amizade, sempre me acompanhando e me incentivando. Aos meus cunhados, Wériton e Henrik.

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

Ao meu sobrinho Gabriel por nos trazer momentos felizes.

Aos colegas da Unidade Funcional Farmácia do Hospital das Clínicas da UFMG e do Serviço de Farmácia do Hospital Infantil João Paulo II / FHEMIG pelo apoio e colaboração para a realização deste trabalho.

À Ana Carolina, acadêmica de Iniciação à Pesquisa, pela participação na elaboração deste trabalho, principalmente na coleta dos dados.

À Prof^a. Maria Aparecida Martins pelo incentivo inicial na realização do mestrado.

“Uma experiência nunca é um fracasso, pois sempre vem demonstrar algo.”

Thomas Edison

RESUMO

A ausência de participação de crianças, especialmente de neonatos, em estudos clínicos com medicamentos contribui para a utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* em neonatologia. A falta de medicamentos adequados para crianças é outro fator importante na utilização de *off label* e, principalmente, de *não licenciado*. Estudos de utilização de medicamentos em neonatologia permite conhecer o padrão de prescrição e verificar a adequação às evidências científicas. Este estudo teve como objetivos: analisar o perfil de medicamentos prescritos em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) de um hospital de ensino; verificar a associação entre as variáveis perinatais e clínico-assistenciais; identificar na bula dos medicamentos prescritos a informação referente ao uso em pediatria e; analisar a utilização dos medicamentos *off label* e *não licenciado* segundo os registros da agência reguladora de medicamentos do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) e dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA). Este estudo observacional e prospectivo investigou 187 pacientes internados na UTIN no período de janeiro a junho de 2012. Foram coletadas as informações farmacoterápicas, perinatais e demográficas dos pacientes internados. Todos os medicamentos prescritos foram coletados dos prontuários médicos. A avaliação do uso *off label* e não licenciado foi baseada no bulário eletrônico no portal da ANVISA, e para a FDA, consultou-se a base de dados DrugDex da Micromedex® e o site do órgão regulador. Analisou-se a disponibilidade de informação sobre utilização pediátrica/neonatal nas bulas brasileiras. Os dados foram analisados empregando-se estatística descritiva univariada e regressão de Quase Poisson. Entre os pacientes incluídos na investigação, 157 (84,0%) utilizaram medicamentos. Foram analisados 1187 itens de prescrição referente a 127 medicamentos. Os medicamentos mais frequentemente utilizados foram dos seguintes grupos terapêuticos: fármacos que atuam no sistema nervoso, anti-infecciosos de uso sistêmico e fármacos que atuam no trato alimentar e metabolismo. Evidenciou-se uma relação inversamente proporcional entre a idade gestacional e/ou baixo peso ao nascer e o número de medicamentos utilizados. Para os 157 pacientes em farmacoterapia, verificou-se que 665 (56,0%) medicamentos foram prescritos de forma *off label* pela ANVISA e 592 (49,9%) pela FDA; 86 (7,2%) foram de *não licenciado* pela ANVISA e 40 (3,4%) pela FDA. A frequência de neonatos que utilizaram medicamentos *off label* foi 95,5% segundo a ANVISA e 72,0% considerando-se o registro na FDA. De todos os medicamentos prescritos, apenas 26 (20,5%) possuíam informação na bula sobre uso em neonatos; entre estes, somente 12 (9,5%) possuíam informação para prematuros. Os resultados dessa investigação mostraram que os neonatos estão expostos a diferentes classes terapêuticas e a frequência de utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* foi alta. A disponibilidade de informações específicas para neonatos nas bulas de medicamentos do Brasil ainda é escassa. Portanto, são necessárias ações governamentais para adequar as bulas e incorporar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de medicamentos em neonatologia visando fornecer diretrizes para uma farmacoterapia segura, efetiva e baseada em evidências. Outra medida importante é incentivar o desenvolvimento de estudos clínicos farmacoterápicos com neonatos.

Palavras-chave: neonato, unidades de terapia intensiva neonatal, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, uso não previsto em bula.

ABSTRACT

The absence of children, in particular of neonates, in clinical studies of drugs contribute to the use of off label and unlicensed drugs in neonatal care. The lack of adequate drugs for children is another reason for the use of off label and in particular of unlicensed drugs. Studies of drug use in neonatal care bring knowledge of the standard prescription and evaluate the strength of the available scientific evidence. This study aims: to analyse the profile of prescribed drugs in a neonatal intensive care unit (NICU) in a teaching hospital, to examine the association between prenatal and clinical-care variables and to analyse the use of off label and unlicensed drugs according to the regulatory agencies in Brazil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) and the US (Food and Drug Administration - FDA). This observational and prospective study investigated 187 patients in NICU from January at June 2012. Pharmacotherapeutic, prenatal and demographic information of the patients were collected. All prescribed drugs were collected from the medical records. The classification of drugs as off label or unlicensed was based on the electronic records of ANVISA and the Drug Reax from Micromedex database and site of the FDA. The availability of pediatric/ neonatal content of the Brazilian information sheets was also analysed. The data was then analyzed using univariate analysis and quasi-poisson regression. Of the patients included in the study, 157 (84%) were treated with drugs. 1187 prescribed items of 127 different drugs were analysed. The most used drugs were of the following therapeutic groups: drugs acting on the nervous system, anti-infective and on the alimentary tract and metabolism. An inverse proportionality was found between gestational age, low birth weight and the number of drugs prescribed. For the 157 patients that were treated with drugs, it was shown that 56.0% of the drugs were off label according to ANVISA and 49.9% according to FDA; 7.2% were unlicensed according to ANVISA and 3.4% according to FDA. The frequency of neonates treated with off label drugs was 95.5% using ANVISA and 72.0% using the FDA registry. Of all drugs used, only 26 (20.5%) contained information for use on neonates in the information leaflet: of these only 12 (9.5%) contained information for prematures. The results of this investigation show that neonates were frequently exposed to different classes of drugs, and that the use of off label and unlicensed drugs was high. Specific information for neonates in the information leaflets is still scarce in Brazil. Therefore government action to improve the leaflets and incorporate the available scientific information about drug use in neonatal medicine aiming to provide guidelines for safe, efficient and evidence based pharmacotherapy is necessary. Another important measure is to encourage the development of clinical studies of pharmacotherapy in neonates.

Keywords: infant, newborn; Intensive Care Units, Neonatal; drug therapy, pharmacoepidemiology, *off-label* use

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma representativo da análise e classificação dos medicamentos quanto ao licenciamento e indicação	50
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutical Chemical</i>
BNFC	<i>British National Formulary for Children</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CID	Código Internacional de Doenças
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DP	Desvio-padrão
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IQR	Intervalo interquartil
LI	Limite inferior
LILACS	Literatura Latino-Americana e do caribe em Ciências da Saúde
LS	Limite superior
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UGT	Glucuronosiltransferase
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNCP	Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
REFERÊNCIAS	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Especificidades da farmacoterapia em neonatos	18
2.2 Pesquisa clínica com medicamentos em neonatos	21
2.3 Estudos de utilização de medicamentos em Unidades Neonatais	27
REFERÊNCIAS	37
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivos Específicos	43
4 PACIENTES E MÉTODOS	44
4.1 Pacientes	44
4.1.1 Delineamento, população, local e período do estudo	44
4.1.2 Cálculo amostral	44
4.1.3 Definições	45
4.1.4 Critérios de inclusão	46
4.1.5 Critérios de exclusão	47
4.2 Métodos	47
4.2.1 Coleta de dados	47
4.2.2 Critérios de classificação dos medicamentos	48
4.2.2.1 Identificação e classificação do uso <i>off label</i> e do uso <i>não licenciado</i>	49
4.2.2.2 Informações disponíveis na bula do medicamento referência	51
4.3 Organização dos dados	51
4.3.1 Análise estatística	51
4.3.1.1 Análise descritiva	51
4.3.1.2 Análise univariada	52
4.3.2 Metodologia da revisão da literatura	53
4.3.3 Aspectos éticos	53
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 Artigo 1* - Perfil de utilização de medicamentos em uma Unidade Neonatal de Cuidados Intensivos: um estudo prospectivo observacional	57
5.2 Artigo 2* - Utilização de medicamentos <i>off label</i> e <i>não licenciado</i> em uma unidade neonatal de um hospital universitário	85

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
APÊNDICES E ANEXOS	118

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, estudos internacionais, realizados em unidades pediátricas hospitalares, têm mostrado que aproximadamente 50,0% dos medicamentos prescritos são utilizados em condições não aprovadas pelas autoridades sanitárias para a população pediátrica(1-6). Esses resultados podem ser explicados, pelo menos em parte, pelas características da investigação clínica dos medicamentos utilizados em crianças e seu posterior registro.

Em geral, os pacientes menores de 18 anos são excluídos dos ensaios clínicos que avaliam o efeito dos medicamentos(1). A finalidade do registro é, justamente, assegurar que os medicamentos sejam comercializados somente após terem sido avaliados em relação à segurança, à qualidade e à eficácia. A utilização de medicamentos sob as condições de uso descritas no registro assegura que sua eficácia e sua segurança foram comprovadas naquelas circunstâncias(7, 8). A prescrição de medicamentos *não licenciado* ou *off label* em crianças é uma realidade condicionada por fatores tais como ausência de especialidades farmacêuticas e carência de apresentações adequadas para pacientes pediátricos, assim como prevalência elevada de medicamentos comercializados sem informação sobre a dose para crianças. Tais dificuldades tornam o uso de medicamentos, em crianças, menos seguro e eles podem produzir resultados menos previsíveis e menos confiáveis do que quando administrados a adultos(9).

Neonatos, em particular os pré-termo e muito pré-termo, pertencem à população mais vulnerável. Neonatos muito pré-termo têm, primordialmente, o desafio de conseguir sobreviver, enquanto recém-nascidos a termo são frequentemente admitidos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) por causa de doença congênita e complicações perinatal ou pós-natal. Imaturidade e dificuldade de adaptação à vida extra-uterina são razões para muitos recém-nascidos pré-termo (RNPT) terem frequentemente morbidades múltiplas e necessitarem de cuidados médicos complexos e intensivos. Conseqüentemente, eles estão expostos a elevado número de medicamentos, o que implica em alto risco de desenvolvimento de reações adversas aos mesmos(10).

Nos hospitais, nas unidades neonatais, até 90,0% ou mais dos neonatos podem utilizar medicamentos *off label* e *não licenciado*(11-14). A proporção de crianças que recebem ao menos um medicamento *off label* ou *não licenciado* é muito maior em unidades neonatais do que em unidades pediátricas gerais(12, 15).

A maioria dos medicamentos utilizados por recém-nascidos, para doenças muitas vezes específicas dessa fase do desenvolvimento, carece de informações convincentes para fundamentar sua segurança e sua eficácia. Estima-se que cerca de 90,0% dos medicamentos não são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano responsável pela vigilância sanitária de medicamentos, para as indicações prescritas. Nenhum novo medicamento, que corresponda à inovação terapêutica e com benefícios clínicos significativos para prematuros, foi incorporado à neonatologia, após a introdução do corticosteróide antenatal e do surfactante, no final da década de noventa(16, 17).

A falta de informação sobre a segurança de medicamentos prescritos para crianças é uma preocupação especial, tanto para medicamentos que podem ser usados em longo prazo para condições crônicas, como para aqueles cujo uso, ainda que em curto prazo, pode repercutir no desenvolvimento e no crescimento das crianças, meses ou até anos mais tarde(18).

O reconhecimento dessas dificuldades e limitações fez com que as principais agências reguladoras de medicamentos, a FDA e a *European Medicines Agency* (EMA), promovessem ações para estimular o desenvolvimento de medicamentos para uso em pediatria(19). Nos Estados Unidos da América, (EUA), medidas regulatórias da FDA estão sendo tomadas, desde a década de 90, para motivar, economicamente, a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças. O Congresso americano aprovou uma diretriz, que foi chamada de Melhores Práticas Farmacêuticas para Crianças em 2002, para estimular os estudos terapêuticos pediátricos. Por sua vez, a EMA publicou em dezembro de 2006 a Regulação 1901/2006, com o objetivo de aprimorar o desenvolvimento de medicamentos para crianças(20). No Reino Unido, também tem sido adotada pelas autoridades sanitárias uma política específica, no sentido de desenvolver medidas regulatórias, estruturação de rede de pesquisa

sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de um formulário terapêutico especializado (*British National Formulary for Children, BNFC*). Já em termos globais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2007, a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhada de um levantamento sobre as necessidades de pesquisa nessa área, e de uma campanha cujo slogan, *Make Medicine Child Size*, chama a atenção mundial para essa questão. No Brasil, não foram ainda implementadas, pelos órgãos governamentais, ações mais efetivas relativas ao incentivo para desenvolvimento de pesquisa de medicamentos para crianças. No meio acadêmico, todavia, surgem alertas para a dimensão do problema no país(21-25). Apesar das ações internacionais já implementadas e, apesar da preocupação dos profissionais da área de saúde, no Brasil, em relação à pesquisa de medicamentos em neonatos, o cenário atual mostra uma realidade ainda muito distante daquilo que se deseja: pesquisas recentes no Brasil e no exterior indicam que um grande número de medicamentos usados em Unidades Neonatais são ainda *não licenciado* ou *off label*(10, 26-28).

Para conhecer o padrão de prescrição de medicamentos em pacientes recém-nascidos, hospitalizados em uma Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos, desenvolveu-se este estudo prospectivo. A justificativa para a realização do estudo se apoia na necessidade de se avaliar a utilização de medicamentos em pacientes neonatos e de se obter dados a cerca da realidade de instituições brasileiras. A investigação permitirá conhecer a dimensão do problema e subsidiará ações no sentido de promover o uso racional de medicamentos em recém-nascidos hospitalizados em instituições nacionais.

De acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, esta dissertação é estruturada em duas partes. A primeira é constituída dos seguintes tópicos: introdução, revisão de literatura, objetivos e metodologia. A segunda parte engloba resultados, discussão e conclusão - apresentados na íntegra em dois artigos científicos - e as considerações finais.

REFERÊNCIAS

1. Carreras ID, Ferraz AV, Sagrañes GC, Giménez JCJ, Bolós JMA. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Esp Pediatr*. 2002;57(5):414-9.
2. Carvalho PRA, 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 (Rio J)*. 2003;79(5):397-402.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320(7227):79-82.
4. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(10):775-9.
5. Bavdekar S, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1113-8.
6. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KSaA, AlShahed QN, Hawwa AF, McElnay JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(4):650-5.
7. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):125-31.
8. Martínez RL, Poy MC, Arenas MO, Bautista SC. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp*. 2005;29(1):26-9.
9. Jain L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(6):449-51.
10. 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. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(1):87-95.
11. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling. *JAMA*. 2003;290(7):905-11.

12. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:115-22.
13. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544-48.
14. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, et al. Stimulation programs for pediatric drug research—do children really benefit? *Eur J Pediatr.* 2007;166(8):849-55.
15. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164(9):552-8.
16. Davis JM, Connor EM, Wood AJJ. The Need for Rigorous Evidence on Medication Use in Preterm Infants Is It Time for a Neonatal Rule? *Medication Use in Preterm Infants.* *JAMA.* 2012;308(14):1435-6.
17. Wiles JR, Vinks AA, Akinbi H. Federal Legislation and the Advancement of Neonatal Drug Studies. *J Pediatr.* 2013;162(1):12-5.
18. Institute of Medicine. *Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act.* Washington, DC: National Academies Press; 2012. 433 p.
19. Bavdekar S, Gogtay N. Unlicensed and off-label drug use in children. *J Postgrad Med.* 2005;51(4):249-52.
20. Prandstetter C, Tamesberger M, Wagner O, Weissensteiner M, Wiesinger-Eidenberger G, Weidinger I, et al. Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit. *Klin Padiatr.* 2009;221(5):312-17.
21. Costa PQ, Rey LC, Coelho HLL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(3):229-35.
22. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45(1):57-66.
23. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia

intensiva pediátrica brasileira. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):82-7.

24. Gonçalves ACS, Caixeta CM, Reis AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30(2):177-82.
25. Peterlini MAS, Chaud MN, Pedreira MLG. Órfãos de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa. *Rev Latinoam Enferm.* 2003;11(1):88-95.
26. 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(12):1263-71.
27. Brassica SC. Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI neonatal de Hospital Universitário de média complexidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2009.
28. Carvalho C, Ribeiro M, Bonilha M, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira R. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(6):465-70.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Especificidades da farmacoterapia em neonatos

Como uma criança não pode ser considerada uma miniatura do adulto, assim também, o recém-nascido (RN) não pode ser considerado uma criança jovem. Ambos possuem características próprias que vão influenciar o metabolismo dos medicamentos no organismo.

As características do desenvolvimento do RN e a maioria das doenças ou condições específicas que afetam os neonatos a termo e pré-termo podem influenciar significativamente na efetividade e na segurança dos medicamentos nessa população(1). Sendo assim, para o fornecimento de uma terapia medicamentosa segura e efetiva para neonatos é essencial uma compreensão do papel da ontogenia, isto é, os aspectos biológicos relacionados ao desenvolvimento de um organismo, na disposição e na ação dos medicamentos(2).

As diferenças entre o neonato e a criança jovem, relevantes na perspectiva da farmacoterapia, são as relacionadas à composição corporal, às adaptações fisiológicas, à atividade de transportadores de fármacos e à sensibilidade aos receptores e ao metabolismo(3). Os processos responsáveis pela absorção, pela distribuição, pelo metabolismo e pela eliminação de fármacos sofrem mudanças significativas entre a 23^a e 40^a semana de gestação(1).

A variabilidade na população neonatal é considerável e pode influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica, com impacto sobre a segurança e a efetividade dos medicamentos. Neonatos de mesma idade cronológica podem diferir substancialmente no peso e na maturidade do desenvolvimento. Essa variabilidade, que muitas vezes, é em função da idade gestacional (IG), pode alterar substancialmente na forma como os medicamentos afetam e são afetados pelo organismo(4).

Neonatos com baixa IG apresentam maior pH gástrico, taxa de esvaziamento gástrico prolongado e absorção intestinal tardia(1). O esvaziamento gástrico e a

motilidade intestinal são os determinantes da taxa de biodisponibilidade dos medicamentos por via oral. Após o nascimento, a coordenação das contrações antrais melhora, o que resulta em um aumento marcante no esvaziamento gástrico na primeira semana de vida. Similarmente, a atividade motora intestinal matura completamente na primeira infância, com conseqüente aumento na frequência, na amplitude e na duração da propagação de contrações. Infelizmente, poucos estudos têm avaliado sistematicamente o efeito dessas mudanças no desenvolvimento sobre a absorção de medicamentos em lactentes e em crianças(2).

Mudanças no desenvolvimento da superfície de absorção, como o trato gastrointestinal, a pele e a via pulmonar podem influenciar a taxa e a extensão da biodisponibilidade de um medicamento. Diferenças na absorção oral entre prematuros e crianças a termo no estágio do desenvolvimento podem também afetar a absorção. Há evidências de influência também na absorção dérmica(4).

A distribuição dos medicamentos é afetada pela proporção de água e lipídios na composição corporal. A proporção de água no corpo de neonatos pré-termo (85%) é substancialmente maior que em neonatos a termo (75%)(3). Fármacos hidrossolúveis para neonatos prematuros frequentemente necessitam de aumento da dose considerando uma maior proporção de água corporal(4).

Em neonatos, a atividade das enzimas responsáveis pela etapa de oxidação de fármacos no fígado (fase I) é reduzida. Na fase I do metabolismo de fármacos há a participação de várias isoenzimas do citocromo P450(CYP), cuja atividade muda marcadamente durante o desenvolvimento, alcançando valores máximos equivalentes aos do adulto somente após o período de 6 a 12 meses de nascimento(3, 5). Vale destacar também que em crianças em desenvolvimento, as diferentes enzimas para metabolismo e conjugação dos medicamentos geralmente não maturam na mesma taxa, nem a maturação de uma enzima individual ocorre em uma taxa constante(2).

A maturação da isoenzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo de um número elevado de medicamentos, aumenta gradualmente em neonatos pré-termo com a elevação da IG(1). A atuação e os substratos da CYP3A7, a forma fetal da CYP3A4,

não são amplamente conhecidos. Segundo Kearns (2003), a CYP3A7, pode proteger o feto pela detoxificação da dehidroepiandrosterona sulfato e derivados potencialmente teratogênicos do ácido retinóico. A expressão da CYP3A7 atinge o pico logo após o nascimento e então declina rapidamente a níveis que são indetectáveis na maioria dos adultos(2).

A CYP2C9 e, em menor extensão, a CYP2C19 são também responsáveis pela biotransformação de vários fármacos, destacando-se a fenitoína. A meia vida da fenitoína é prolongada em prematuros (aproximadamente 75 horas), mas diminui para aproximadamente 20 horas em crianças a termo durante a primeira semana de vida e até aproximadamente 8 horas após a segunda semana de vida(2).

As reações de conjugação (fase II) apresentam uma ontogenia bem menos estabelecida do que as reações da fase I, mas o conhecimento disponível permite prever menor habilidade dos neonatos na eliminação de fármacos e outros xenobióticos. Dados disponíveis evidenciam alterações no perfil farmacocinético de paracetamol e morfina em função do nível de maturação de isoenzimas da glucuronosiltransferase (UGT)(6). A depuração da morfina do plasma está positivamente correlacionada com a idade pós-concepção e quadruplica-se entre 27 e 40 semanas de idade pós-concepção, devido à maior maturação da UGT, o que implica em aumentos correspondentes na dose de morfina, quando se visa manter a efetiva analgesia(2).

A maturação da função renal é um processo dinâmico que começa durante a organogênese fetal e está concluída até a primeira infância(7). O aumento do desenvolvimento na taxa de filtração glomerular envolve nefrogênese ativa, um processo que começa na nona semana de gestação e está completo quando se atinge 36 semanas, acompanhado por mudanças pós-natal no fluxo sanguíneo renal e intra-renal(8). Após o nascimento, a taxa de filtração glomerular é aproximadamente de 2 a 4 mL por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ em neonatos a termo, mas pode ser tão baixa quanto 0,6 a 0,8 mL por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ em neonatos prematuros. A taxa de filtração glomerular aumenta-se rapidamente durante as primeiras duas semanas de vida e depois se eleva de forma constante até quando valores dos adultos são atingidos no período de 8 a 12 meses(9). No seu conjunto,

essas mudanças no desenvolvimento da função renal podem alterar, significativamente, a depuração do plasma de compostos com extensiva eliminação renal e constituem, portanto, um dos principais determinantes da escolha de um regime de dose apropriado à idade(2). Estudos de farmacocinética de medicamentos tais como ceftazidima(10) e famotidina(11), que são excretados principalmente pelos glomérulos, têm mostrado correlações entre a depuração de medicamentos e mudanças normais de maturação na função renal. Por exemplo, tobramicina é eliminada predominantemente por filtração glomerular, necessitando de intervalo de dose de 36 a 48 horas em recém-nascidos pré-termo e de 24 horas em recém-nascidos a termo(12). Para alguns medicamentos (por. ex.: antibióticos aminoglicosídeos), mudanças na taxa de depuração ou eliminação de medicamentos do corpo podem correlacionar-se tanto com a idade gestacional (o número de semanas desde o último período menstrual) como com a idade cronológica (idade após nascimento)(4).

Portanto, para fármacos que são principalmente eliminados pelos rins, os médicos devem individualizar a posologia de maneira apropriada para a idade que reflita tanto a maturação como as alterações associadas ao tratamento na função renal(7).

Embora seja geralmente aceito que o desenvolvimento pode alterar a ação e a resposta ao medicamento, pouca informação existe sobre o efeito da ontogenia humana sobre a atividade farmacodinâmica resultante da ação dos fármacos nos receptores(2).

A ausência de investigações clínicas, que considere o neonato como uma população especial e com particularidades em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica, tem contribuído para o amplo uso de medicamentos *off label* e *não licenciado* em pediatria, especialmente em unidades de cuidado neonatal.

2.2 Pesquisa clínica com medicamentos em neonatos

A pesquisa clínica nos diferentes grupos da população pediátrica é essencial para o desenvolvimento de medicamentos e para fornecer evidências para melhores estratégias de tratamento para condições específicas(13). Observa-se, entretanto,

uma escassez de ensaios clínicos com a presença de crianças e, de forma mais significativa, com a presença de neonatos.

Os neonatos são o grupo mais vulnerável e é necessário evitar que pesquisas desnecessárias sejam realizadas com esta população. Se um medicamento funciona em grupos etários pediátricos mais velhos e há boa razão para supor que ele funcionará em neonatos, não é necessário, então, realizar estudos de efetividade neste último grupo(14). Por outro lado, a singularidade das condições e das doenças neonatais é tanta que a extrapolação de estudos de efetividade para indicações para adultos é raramente possível(15).

A Comissão Nacional para a Proteção de Seres Humanos em Pesquisas Biomédicas e de Comportamento dos EUA considerou que pesquisas em crianças são necessárias e eticamente defensáveis, desde que cientificamente substanciadas e significantes, após estudos semelhantes em animais e adultos, se possível. Elas devem resguardar a privacidade, a confidencialidade e devem ser feitas de maneira equânime e com o consentimento dos pais ou tutores; além disso, não devem exceder os riscos mínimos (definidos como a possibilidade e a magnitude de lesão física ou psicológica, ser igual à normalmente encontrada na vida cotidiana ou no exame médico ou psicológico ou na coleta de sangue ou urina) e aquelas pesquisas com risco acima do mínimo só seriam permitidas quando visassem o benefício direto das crianças do estudo. O procedimento sob investigação deveria ter um benefício previsto à criança, tão favorável quanto um tratamento alternativo conhecido. Essa comissão também considerou eticamente aceitáveis as pesquisas que representassem um pequeno aumento nos riscos mínimos, desde que o experimento estivesse de acordo com os cuidados atuais de saúde do paciente e pudesse beneficiar pessoas que sofrem daquela doença, desde que os pais estivessem seriamente engajados na decisão da participação da criança. Para participar de tais experimentos, as crianças, com mais de sete anos de idade, deveriam também dar seu consentimento(16).

Pacientes pediátricos merecem ter o mesmo acesso que os adultos têm aos medicamentos efetivos. Embora a exclusão de pacientes pediátricos dos testes clínicos com medicamentos é frequentemente baseada no propósito de proteger as

crianças do risco de experimentação, o uso de medicamentos e doses, não aprovadas em pacientes pediátricos, deveria também ser considerado como experimentação. A ausência de estudos pediátricos pode resultar em escolhas inaceitáveis; ou os pacientes pediátricos têm medicamentos recusados para suas doenças ou os medicamentos são utilizados sem o benefício de estudos rigorosos.

A Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova as normas de pesquisa, que envolvam seres humanos, na área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e outros testes diagnósticos, prevê que, além da inclusão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do responsável legal pelo menor de idade, também deve se levar em conta a manifestação da vontade por parte da criança(17)

Há um crescente reconhecimento de que é antiético as crianças receberem medicamentos que não são cientificamente estudados. Como consequência disso, surgem discussões sobre os aspectos éticos da investigação clínica em pediatria e sobre o número reduzido de pesquisas com medicamentos nesta especialidade. O desenvolvimento de ensaios clínicos com a participação de neonatos é desafiador em virtude da vulnerabilidade dessa faixa etária, o que exige o cumprimento de aspectos éticos e regulatórios especiais. É importante, pois, que estes testes clínicos sejam realizados com segurança e ética(18).

Na década de 1950, dois antibióticos diferentes foram associados com toxicidade medicamentosa neonatal. No primeiro caso, demonstrou-se que a sulfonamida aumenta a incidência de icterícia e convulsões(19). As sulfonamidas deslocam a bilirrubina ligada à albumina por causa de sua maior afinidade de ligação, o que resulta em um aumento acentuado da bilirrubina livre nas crianças afetadas(20). No segundo caso, ocorreu a morte súbita de neonatos, poucos anos mais tarde. Por causa do uso de cloranfenicol, o metabolismo deficiente deste medicamento resulta na síndrome do bebê cinza (21, 22). Trata-se de um antibiótico que, sem passar por estudos no uso em neonatos, já era administrado neste grupo etário. A tragédia do cloranfenicol vem ilustrar, tardiamente, a necessidade e a importância de testes clínicos. É essencial, porém, que os testes clínicos não resultem em danos(18). Aspectos éticos de testes clínicos em pacientes pediátricos de todas as idades têm

sido recentemente revistos pela EMEA(23). As questões éticas gerais relativas aos testes clínicos em neonatos são muito semelhantes àquelas que são relevantes para pacientes pediátricos em geral(24). As questões mais específicas são relativas aos procedimentos invasivos e às coletas de sangue (reduzir o volume de sangue retirado no período neonatal é um procedimento simples, mas muito valioso).

Além dos aspectos éticos, diversas razões são apresentadas para justificar a carência de pesquisas clínicas com neonatos, podendo-se destacar:

- algumas doenças que afetam neonatos não possuem equivalentes em adultos. Isso inviabiliza obter informações farmacológicas básicas, investigadas em estudos de fase 1;
- rápidas mudanças fisiológicas, que ocorrem no primeiro mês de vida, contribuem para alterações farmacodinâmicas em grupos alvos, o leva à avaliação imprecisa de resultados ou de emprego de biomarcadores ou de resultados inadequados para determinação da eficácia do medicamento(3);
- o curto período neonatal (28 dias) oferece um espaço de tempo muito pequeno para o recrutamento e a participação em estudos clínicos. Além disso, em alguns casos, recém-nascidos doentes, graves, podem ser transferidos rapidamente para hospitais com capacidade de cuidados críticos, isso pode resultar na separação entre os recém-nascidos e seus pais e dificulta, ainda mais, a busca dos pesquisadores pela autorização dos pais para a participação das crianças na pesquisa;
- embora alguns estudos com neonatos tenham envolvido centenas de neonatos, são comuns amostras pequenas, o que limita a probabilidade de se detectar os efeitos adversos de medicamentos menos frequentes ou as interações medicamentosas(4);
- a falta de preparações adequadas, em relação às formas farmacêuticas e aos excipientes(25-30);

- a escassez de pesquisadores qualificados na área pediátrica(31).

Por outro lado, considerando-se o aspecto econômico, o alardeado custo/benefício da pesquisa é outro fator que também contribui para a pouca investigação clínica em neonatologia, além da falta de incentivo financeiro para o desenvolvimento da pesquisa(3, 31). A incidência de doenças neonatais é relativamente baixa; a complexidade do planejamento da investigação e a perspectiva reduzida de retorno financeiro tornam as pesquisas impraticáveis ou impossíveis. A magnitude do problema fica evidente quando se compara o faturamento internacional de dois produtos da Sanofi em 2010. Enquanto o alfaporactanto, o fármaco mais representativo da neonatologia, rendeu 275 milhões de dólares, o clopidogrel rendeu 9 bilhões de dólares(3).

Apesar das dificuldades éticas, operacionais e financeiras, a considerável morbidade e a mortalidade intrínseca ao recém-nascido pré-termo e a complexidade fisiológica mostram que é indispensável delinear estudos clínicos, mascarados, randomizados e controlados para determinar a superioridade de uma intervenção farmacológica em relação a outra ou ao placebo. Embora estudos iniciais possam obter resultados a curto prazo, os estudos com pacientes neonatos devem ser submetidos à vigilância contínua, no mínimo até a idade escolar para determinar com maior acurácia os resultados definitivos(32). Essa necessidade de um prazo maior na sequência do estudo é uma particularidade da neonatologia, e a importância disso pode ser demonstrada, quando se toma como exemplo a cafeína. Estudos clínicos com resposta de curto prazo demonstraram redução significativa de apnéia, de displasia broncopulmonar e de incapacidade cerebral em recém-nascidos pré-termo quando utilizou-se a cafeína. O acompanhamento de pacientes em longo prazo, por 5 anos, de um estudo randomizado, placebo-controlado demonstrou que os benefícios da terapia no período neonatal sobre a taxa de sobrevivência sem incapacidade diminuíram com o desenvolvimento das crianças e as taxas de dano cognitivo aos 5 anos foram muito menores do que aos 18 meses e que a ausência de efeitos adversos de problemas comportamentais foi tranquilizadora(33).

O planejamento e a operacionalização de pesquisas com medicamentos envolvendo neonatos pré-termo e a termo são complexos e abrangem a necessidade de: a)

estudos pré-clínicos com animais jovens, como recomendado pela Agência Europeia de Medicamentos - EMEA; b) formulações adaptadas e adequadas para uso em recém-nascidos, para evitar erros de medicação a partir de diluição múltipla ou apresentação de quantidade excessiva do fármaco; c) modelagem numérica e simulação aplicando programas computacionais considerando todos os dados disponíveis sobre a fisiopatologia, a eficácia e segurança dos medicamentos; d) estudos farmacocinéticos prévios para subsidiar a definição do esquema posológico; e) avaliação farmacocinética com delineamento e amostragem adequada para identificar as variabilidades clínicas e individuais; f) métodos analíticos altamente sensíveis; g) abordagem metodológica adequada para ensaios clínicos e em consonância com as boas práticas de pesquisa; h) informações relevantes sobre efeitos adversos sobre desenvolvimento da criança(34).

A definição da indicação é outro aspecto crítico do planejamento do desenvolvimento de medicamentos em neonatos. É essencial que, durante o recrutamento dos pacientes, a indicação para utilização do medicamento seja realizada com confiabilidade e precisão. Além disso, é necessário que haja um número suficiente de neonatos disponíveis para o estudo(14).

O desenvolvimento sistemático de medicamentos para uso neonatal apresenta prioridades de investigação que inclui as seguintes situações clínicas: deficiência de surfactante, doença pulmonar crônica da prematuridade, enterocolite necrozante, adaptação de hemodinâmica (incluindo-se persistência do canal arterial, retinopatia da prematuridade e encefalopatia hipóxico-isquêmica)(14). Outra demanda crescente diz respeito às pesquisas, que abordem a extrapolação de informações de grupos etários mais velhos para neonatos e crianças.

As dificuldades, as especificidades e as limitações da investigação farmacoterápica em recém-nascidos tornam o processo de utilização de medicamentos em neonatologia complexo e privado de dados baseados em evidências para orientar a tomada de decisões e contribuir para o seu uso seguro e adequado(35). Além disso, esses fatores são determinantes e importantes em relação ao uso de medicamentos *off-label* ao redor do mundo. Nesse sentido, para otimização da utilização de medicamentos em neonatologia é essencial que as entidades governamentais e a

indústria farmacêutica incrementem as medidas para incentivar a elaboração de pesquisas clínicas com medicamentos em recém-nascidos(35).

2.3 Estudos de utilização de medicamentos em Unidades Neonatais

O monitoramento da segurança de um medicamento é um processo contínuo que começa antes da primeira administração aos seres humanos e continua por todo o ciclo de vida do produto. O teste pré-clínico de um medicamento que o leva ao registro é muito rigoroso com uma completa revisão dos dados. Apesar disso, há certas limitações bem conhecidas dos dados de segurança pré-aprovação e, portanto, o monitoramento é necessário mesmo após a aprovação. Vários fatores contribuem para a necessidade de monitoramento contínuo da segurança de medicamentos: o número limitado de pessoas envolvidas nos testes clínicos em comparação ao número de pessoas que potencialmente receberão o medicamento após a comercialização; os critérios de inclusão e exclusão restritos (pacientes em testes clínicos são um grupo mais homogêneo do que pacientes que serão tratados na prática clínica); e a frequente inclusão, na prática clínica, de grandes grupos de populações, como crianças e idosos, que não foram estudados nos testes pré-clínicos. Embora a bula dos medicamentos registrados contenham informações importantes sobre as condições sob as quais determinado medicamento deva ser administrado, na prática clínica, o uso do medicamento pode ocorrer de forma diferente daquelas condições(36).

No cenário internacional e nacional, especialmente no âmbito da administração racional de medicamentos e da segurança da farmacoterapia, o uso de medicamentos *off label* e *não licenciado* em pacientes pediátricos tem sido objeto de discussões e de investigações(1, 28, 37, 38). É crescente a preocupação com o uso desses medicamentos, especialmente em pacientes neonatos, em virtude da falta de conhecimento sobre as evidências científicas que fundamentem o uso do medicamento nessa faixa etária. Esta é uma preocupação importante, pois, dos mais de 4 milhões de neonatos nascidos anualmente nos Estados Unidos, há uma estimativa de que 6,0% são admitidos em uma unidade neonatal de cuidados intensivos(4, 39).

O termo medicamento *off label*, aplicado a medicamentos, apresenta várias definições na literatura e estas podem, inclusive, se intercambiarem com as do termo medicamento *não licenciado*. Alguns pesquisadores reconhecem apenas os medicamentos *off label* e incluem os *não licenciado* dentro dos critérios de classificação de *off label*. Outra vertente reconhece as diferenças entre as duas categorias de medicamentos e defende o uso dos dois termos, para melhor dimensionamento do problema, especialmente, no âmbito hospitalar(38, 40-42).

O termo *off label* refere-se à utilização do medicamento em condições diferentes das previstas na bula registrada no órgão responsável pela vigilância sanitária de medicamentos, no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Abrange a utilização do medicamento de forma diferente da preconizada na bula em relação a dose, a indicação clínica, a via de administração e/ou a idade prevista(38, 41-43). Em relação ao uso *off label* para a idade, no caso do paciente neonatal, pode-se analisar considerando a idade gestacional, em caso de pré termo.

O termo *não licenciado* é empregado para englobar várias condições de utilização de medicamentos, com as seguintes características: modificação da forma farmacêutica de medicamentos registrados no órgão sanitário; medicamento manipulado que empregue insumos farmacêuticos e excipientes; emprego direto da substância química pura como medicamento e medicamento não registrado no país, mas disponível por meio de importação. O medicamento *não licenciado* é também denominado não aprovado(44, 45).

Esses conceitos são os mesmos adotados pela ANVISA(46).

As questões relacionadas à falta de informações sobre o uso de medicamentos em pediatria e à falta de estudos epidemiológicos sobre a utilização de medicamentos em crianças são mais relevantes na população neonatal. RN, provenientes de gravidez de alto risco, e crianças prematuras, ou aqueles com ambos os fatores, estão em maior risco de exposição ao medicamento(47). Dados mostram que a média do número de medicamentos administrados por criança em unidade intensiva neonatal tem aumentado progressivamente ao longo dos anos. Em 1976, Aranda et al. relataram pela primeira vez os padrões de utilização de medicamentos em recém-

nascidos no Canadá. O número médio de medicamentos utilizados foi 3,4 por paciente. Quando foi reexaminada a exposição a medicamento 3 anos depois, eles encontraram uma média de 6,2 medicamentos por paciente, o que representou um aumento de 48,0% por criança(48, 49). Estes mesmos autores descreveram o uso extensivo de medicamento em uma UTIN e relataram que, no mínimo, em 15,0% dos neonatos são administrados mais de 10 medicamentos.

Em conjunto com os mecanismos fisiológicos imaturos e com a capacidade comprometida para lidar com medicamentos, a polifarmacoterapia coloca os neonatos em alto risco para o desenvolvimento de reações adversas. No estudo de Warrier et al. (2006), a média de uso de medicamentos foi de 3,6 +/- 3,9 por neonato; a média, porém de medicamentos administrados variou, dependendo da idade gestacional e do peso ao nascer. O uso mais elevado de medicamentos foi no grupo de crianças que nasceram entre 24-27 semanas de idade gestacional com 11,8 medicamentos/neonato(47). No estudo de Neubert et al. (2010), a média de medicamentos administrados por neonatos foi de 11,1/medicamentos(44).

O número de pacientes neonatos, que recebem no mínimo um medicamento não licenciado ou *off label*, é muito maior, quando comparado ao dos pacientes pediátricos em geral(50). Em um estudo que envolveu uma UTIN e duas enfermarias pediátricas, entre os pacientes da UTIN, o percentual foi de 79,0%, enquanto que entre os da enfermaria pediátrica, o percentual foi de 63,0% dos pacientes(51). Quatorze estudos realizados em UTIN foram detectados. O percentual de pacientes que receberam no mínimo um medicamento *não licenciado* ou *off label* variou de 71,0 a 97,0%(38, 45, 52-54).

Em 1998, em estudo prospectivo, realizado em uma UTIN no Reino Unido, pelo período de 13 semanas, foi investigada a frequência do uso de medicamentos *não licenciado* e *off label*. O uso *off label* foi analisado considerando as seguintes categorias: idade, dose e via de administração. Verificou-se que 5 4,7% das prescrições foram *off label* (a mais frequente foi para dose e muitas prescrições foram *off label* para mais de uma categoria) e 9,9% foram para medicamento *não licenciado*. De todos os neonatos internados, 90,0% receberam no mínimo um medicamento *off label* ou *não licenciado*(45).

Avenel et al.(2000) avaliaram a taxa de prescrições de medicamentos *off label* e *não licenciado* em uma UTIN na França por período de 1 mês. Foram incluídos no estudo 40 recém-nascidos com idade gestacional de 25 a 40 semanas, sendo que 85,0% eram pré-termo. Durante o período do estudo, foram analisadas 257 prescrições com 55 medicamentos diferentes. Mais da metade (63,0%) das prescrições foram *off label* e 10,0% foram de *não licenciado*. Dentre as prescrições *off label*, 145 (90,1%) foram para idade, 15 (9,3%) para dose e 1 (0,6%) para via de administração(55).

No estudo de Lesko et al.(1990) foram examinados dados coletados prospectivamente pelo período de 9 anos para verificar os padrões de utilização de medicamentos em uma UTIN em Boston. Entre 2690 crianças, 2448 (91,0%) receberam no mínimo um medicamento. Verificou-se que quanto menor era o peso ao nascer do paciente, maior era a exposição a medicamentos e havia também uma relação direta entre ela e o tempo de permanência no hospital. O medicamento mais comumente utilizado foi a gentamicina com 71,0% de exposição. Dentro do período do estudo, foram utilizados 176 medicamentos diferentes; verificou-se, ainda, que a prevalência de uso aumentou substancialmente para alguns medicamentos, como ampicilina e morfina(56).

Foi avaliada, ainda, a utilização de medicamentos em 164 crianças muito prematuras (24 a 29 semanas de idade gestacional) em UTIN na Alemanha durante 10 meses. Mais da metade das crianças recebeu antibióticos (98,8%), sedativos e analgésicos (91,5%), metilxantinas (56,7%) e aminas adrenérgicas (52,4%). Os medicamentos mais utilizados destes grupos foram respectivamente penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos; barbitúricos, benzodiazepínicos, morfina e derivados; cafeína e teofilina; dopamina e dobutamina(57).

Clark et al.(2006) realizaram um estudo retrospectivo no período de janeiro de 1996 a abril de 2005, nos EUA, para identificar os medicamentos mais comumente utilizados em uma UTIN. Foram analisados os dados de 253.651pacientes, sendo que 208.459 (82,0%) utilizaram medicamentos. Os dez medicamentos mais utilizados foram: ampicilina, gentamicina, sulfato ferroso, multivitamínicos, cefotaxima, cafeína, furosemida, vancomicina, surfactante e metoclopramida(58).

Estudo de coorte prospectiva realizado na Austrália durante o período de 10 semanas, avaliou todos os medicamentos prescritos para determinar a frequência do uso de medicamento *off label* e de *não licenciado* em uma UTIN. Foram incluídos 97 neonatos (com 101 admissões – 2 pacientes foram admitidos 2 vezes e um paciente foi admitido três vezes) com IG entre 22,7 e 41,4 semanas. O número total de prescrições foi 1442, sendo que 681 (47,0%) foram *off label* e 152 (11,0%) foram de *não licenciado*. A indicação foi a principal razão para o uso *off label*. Vinte e um por cento foram de *off label* para duas ou mais razões e 80,0% das crianças receberam uma prescrição de *não licenciado* ou *off label* ou ambos. Este valor foi de 93,0% para os neonatos de baixo peso extremo ao nascer(52).

No estudo realizado por Barr et al. (2002) em uma UTIN em Israel, todos os medicamentos prescritos foram prospectivamente revisados a cada duas semanas durante o período de 4 meses. Foram incluídos 105 neonatos, sendo que 72 (69,0%) eram prematuros. De 525 prescrições realizadas, 331 (63,0%) foram *off label* e 87 (16,0%) foram de *não licenciado*. A principal justificativa para o uso *off label* foi para dose com 224 prescrições (67,7%), sendo que destas 199 (88,8%) foram prescritas em superdose e 25 (11,2%) foram prescritas em subdose. Neste estudo, 98 (93,0%) neonatos receberam no mínimo um medicamento *off label* ou *não licenciado*(53).

Em estudo prospectivo de três meses realizado na Espanha para avaliar a situação dos medicamentos prescritos em uma UTIN, analisou-se 236 prescrições de 48 pacientes, sendo 29 (60,0%) prematuros. De todas as prescrições, 117 (50,0%) foram de *off label* e 32 (13,0%) foram de *não licenciado*. A principal razão para o uso *off label* foi indicação (30,0% de todas as prescrições *off label*). Os principais medicamentos identificados foram teofilina (utilizada por via intravenosa para profilaxia e tratamento da apnéia neonatal), carnitina (indicação não aprovada para aumentar o metabolismo de lípidos em neonatos em nutrição parenteral) e gentamicina + ampicilina (para profilaxia de infecção em prematuros). As adaptações de formulações para neonatos foram o principal determinante para o uso *não licenciado*(59).

As mudanças no padrão de utilização de medicamentos no período de 7 anos (de 1997 a 2004) em uma UTIN nos EUA foram investigadas por Wei Du et al

(2006)(60). Neste estudo foi verificado que houve um aumento na utilização de antibióticos, medicamentos que atuam no sistema nervoso central, medicamentos que atuam no sistema endócrino, cardiovascular e gastrointestinal e uma redução na utilização de medicamentos oftálmicos. Algumas mudanças individuais de medicamentos incluíram um aumento no uso de vancomicina, cefepime, cafeína e uma diminuição no uso da morfina.

Chatterjee et al.(2007) realizaram um estudo prospectivo por um período de 6 meses em uma unidade neonatal na Índia para investigar o padrão de prescrição de medicamentos usando indicadores de estudo de utilização de medicamento da OMS. Foram incluídos no estudo 176 neonatos, sendo 49 (27,8%) pré-termo. Houve 21 (11,9%) mortes durante o período do estudo e os diagnósticos de admissão mais comuns foram: icterícia, asfixia ao nascer, septicemia e malformações congênitas. Foram prescritos 849 medicamentos e os antimicrobianos foram o maior grupo de medicamentos prescritos, com 256 (30,2%) dos quais 242 (28,5%) foram antimicrobianos de uso sistêmico. O padrão de prescrição adotado na unidade investigada reflete as diretrizes de tratamento em neonatologia e as recomendações da OMS para o uso racional de medicamentos(61).

No estudo prospectivo realizado na Itália para descrever o uso de medicamentos *não licenciado e/ou off label* em uma UTIN, Dell'Aera et al. (2007) avaliaram todos os medicamentos prescritos aos 34 pacientes admitidos na unidade durante o período do estudo. Dezenove (55,9%) neonatos eram pré-termo e a idade gestacional variou de 26 a 36 semanas. Foram realizadas 176 prescrições com 61 medicamentos diferentes. Os medicamentos foram *não licenciado* em 21 (12,0%) prescrições e em 89 (50,5%) foram utilizados de forma *off label*(28).

Kumar et al.(2008) realizaram um estudo retrospectivo em uma UTIN em Chicago (EUA) para avaliar o padrão utilização de medicamentos e avaliar a extensão do uso *off label* de medicamentos parenterais. Os dados foram coletados por período de 3 anos para 2.304 neonatos dos quais 1505 (65,0%) foram pré-termo e com idade gestacional com variação de 23 a 42 semanas. Foram prescritos 61 medicamentos parenterais diferentes, 41 medicamentos administrados por via enteral, 12 para inalação ou para instilação endotraqueal direta e 30 para aplicação tópica. Entre os

medicamentos de administração parenteral, 27(45,0%) foram usados de forma *off label*. A investigação detectou também que os neonatos prematuros foram expostos a mais medicamentos que os RN a termo. Os autores ressaltam a falta de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos para a maioria dos medicamentos que foram utilizados *off label*(62).

Estudo retrospectivo conduzido em uma UTIN na Áustria pelo período de 3 meses incluiu 81 pacientes (84 admissões com três readmissões). Foram realizadas 748 prescrições (com 82 medicamentos diferentes), das quais 250 (34,0%) foram *off label* e 134 (18,0%) foram de *não licenciado*. Durante 65 (77,0%) internações foram utilizados no mínimo um medicamento *off label* ou *não licenciado*(63).

Os medicamentos prescritos no primeiro mês de vida de neonatos admitidos em UTIN foram investigados em um estudo prospectivo realizado na Itália. Entre os 79 neonatos admitidos durante o período do estudo, 38 (48,1%) receberam pelo menos um medicamento e foram incluídos no estudo. De 88 prescrições realizadas com 23 medicamentos diferentes, 47 (53,0%) foram de *não licenciado* ou de *off label*. A razão mais comum para prescrição *off label* foi a frequência, e a segunda, a idade. Entre os medicamentos *off label* estão alguns antimicrobianos (gentamicina, ceftriaxona, piperacilina e amoxicilina), miconazol, salbutamol, corticosteróides, paracetamol, ácido acetilsalicílico, ranitidina e furosemida. Entre os medicamentos *não licenciado* estão a cafeína, o sulfato ferroso e o sulfato de magnésio(43).

Em um estudo de coorte prospectiva realizada por Neubert et al. (2010) na Alemanha por período de 11 meses, foram incluídos no estudo 183 pacientes com IG variando de 24 a 42 semanas. Um total de 1978 medicamentos foi prescrito para 181 (99,0%) pacientes. Entre todos os pacientes, 70,0% receberam no mínimo um medicamento *não licenciado* ou *off label*. Na estratificação dos pacientes prematuros por IG, verificou-se que 100,0% receberam no mínimo um desses medicamentos(44).

A avaliação de todos os medicamentos prescritos para neonatos admitidos na UTIN na França foi realizada prospectivamente pelo período de quatro meses. Um total de 65 pacientes, 55 (85,0%) pré-termo foram admitidos na unidade. Os pacientes

receberam 265 prescrições durante a realização do estudo com 24 medicamentos diferentes. Quarenta e quatro (16,6%) prescrições foram de *não licenciado* e 52 (19,6%) foram de *off label* para idade, 16 (6,0%) para via de administração, 6 (2,4%) para dose e 4 (1,5%) para indicação. A porcentagem de neonatos que receberam no mínimo uma prescrição de *off label* ou de *não licenciado* foi 71,0%, já a porcentagem de prescrições de *off label* ou de *não licenciado* foi 46,0%(38).

Estudo desenvolvido na Estônia em unidade de neonatologia, identificou que 348 (71,0%) dos 490 pacientes internados receberam medicamentos e 1723 (87,0%) de todas as 1981 prescrições foram de medicamentos *off label* ou *não licenciado*. Na análise estratificada por IG, assim como detectado no estudo desenvolvido na Alemanha(44), 100,0% dos pacientes prematuros receberam uma prescrição de medicamento *off label* ou *não licenciado*. No grupo de neonatos a termo, a frequência de utilização foi de 97,0%(54).

Estudo multicêntrico prospectivo realizado em 17 UTIN na Turquia avaliou o uso de medicamentos nas primeiras 24 horas de internação de 464 neonatos. Foram realizadas 1.315 prescrições com 93 medicamentos diferentes. Os medicamentos mais frequentemente prescritos foram: ampicilina (8,2%), multivitamínicos (6,3%), amicacina (5,4%), meropenem (4,9%), vancomicina (4,8%). Neste estudo mostrou-se que 62,3% dos medicamentos prescritos foram *não licenciado* ou *off label* de acordo com os registros da agência reguladora de medicamentos da Turquia e 47,6% de acordo com o *Pediatric dosage handbook* usado como referência de doses pediátricas pelos profissionais de saúde. A razão mais comum para os medicamentos *não licenciado* ou *off label* foi a falta de informação específica para neonatos. Os medicamentos *não licenciado* constavam em 28,8% das prescrições e as justificativas para utilização foram: modificação da apresentação adulta (20,5%) e medicamentos importados (8,3%)(64).

No Brasil, o único artigo publicado realizado em UTIN, avaliou a frequência de prescrição de medicamentos *não licenciado* e *off label* em neonatos internados em um hospital de Porto Alegre. Além disso, verificou-se a associação do uso desses medicamentos com a gravidade dos pacientes. Este estudo prospectivo foi realizado pelo período de 6 semanas e os neonatos foram acompanhados por um período de

até 31 dias. Todos os medicamentos prescritos foram avaliados para classificação quanto ao uso de acordo com a FDA. Foram admitidos 129 neonatos e registrados 318 itens de prescrição com 57 medicamentos diferentes. Apenas 61 (47,0%) neonatos utilizaram medicamentos com média de 5 itens de prescrição/paciente. O percentual de medicamentos *não licenciado* foi de 7,5% e de 27,7% para uso *off label*. A categoria idade foi a mais prevalente entre os medicamentos *off label*. Entre os neonatos que utilizaram medicamentos, quarenta e oito (78,7%) foram expostos a um medicamento *não licenciado* ou *off label*. A causa mais frequente de internação foi icterícia neonatal (35,0%), seguida pela disfunção respiratória precoce (16,0%), pela prematuridade (13,0%), pela sepse (12,5%) e pela malformação (8,5%). Os medicamentos mais prescritos foram ampicilina, gentamicina, vancomicina, polivitamínico, morfina e fentanil. Os medicamentos *não licenciado* incluíram a dipirona, o hidrato de cloral e a cafeína. Neste estudo, evidenciou-se que a prevalência de neonatos expostos a medicamentos *não licenciado* e *off label* durante a internação hospitalar foi elevada, especialmente nos pacientes com maior escore de gravidade no *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System*(65).

Já em pesquisa realizada, em UTIN, em São Paulo, foram analisados os medicamentos prescritos somente nas primeiras 24 horas de internação para 79 pacientes. Neste estudo, os medicamentos também foram analisados de acordo com os critérios de registro brasileiros (ANVISA) e americanos (FDA). Segundo a ANVISA, 58,0% dos medicamentos não estavam licenciados e 9,5% eram *off label*; 66,0% dos pacientes foram expostos a pelo menos um item *não licenciado* e 18,0% a pelo menos um item *off label*. Com relação a FDA, 53,0% dos medicamentos não estavam licenciados e 10,9% eram *off label*; 63,0% dos pacientes foram expostos a pelo menos um item *não licenciado* e 20,0% a pelo menos um item *off label*. Nesse estudo, para classificação em não licenciado ou *off label*, foi verificado se o medicamento possuía registro para uso pediátrico/neonatal(37).

Devido ao fato de o uso *off label* ser comum, há um imperativo de saúde pública para monitorar a segurança dos medicamentos que são usados *off label*. Embora o ideal seja que haja estudos de segurança de medicamentos utilizados de forma *off label*, tais estudos não são realizados com a frequência que se espera. Isto ocorre porque o monitoramento pós-comercialização é crítico. Dados derivados do

monitoramento da segurança do uso *off label* podem também ser de relevância para esse uso. Além disso, dados oriundos desse monitoramento podem servir como um estímulo para mais estudos formais(36).

REFERÊNCIAS

1. Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Zajicek A. Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):11-23.
2. Wood AJJ, Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-67.
3. Wiles JR, Vinks AA, Akinbi H. Federal Legislation and the Advancement of Neonatal Drug Studies. *J Pediatr.* 2013;162(1):12-5.
4. Institute of Medicine. *Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act.* Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
5. Fanos V, Antonucci R, Barberini L, Noto A, Atzori L. Clinical application of metabolomics in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(S1):104-9.
6. Miller R, Roberts R, Fischer L. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19(3):284-94.
7. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(1):4-14.
8. Robillard J, Guillery E, Petershack J. Renal function during fetal life. *Pediatr Nephrol.* 1999:21-7.
9. Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr.* 1978;92(5):705-12.
10. Van Den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, Van Der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: Effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(6):650-9.
11. James LP, Marotti T, Stowe CD, Farrar HC, Taylor BJ, Kearns GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in infants. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(12):1089-95.
12. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants

as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(6):675-9.

13. Sammons H, Gray C, Hudson H, Cherrill J, Choonara I. Safety in paediatric clinical trials—a 7-year review. *Acta Paediatr.* 2008;97(4):474-7.

14. Turner MA. Neonatal drug development. *Early Hum Dev.* 2011;87:763-68.

15. Giacoia GP, Mattison DR. Newborns and drug studies: the NICHD/FDA newborn drug development initiative. *Clin Ther.* 2005;27(6):796-813.

16. Mota JAC. A criança como sujeito de experimentação científica: uma análise histórica dos aspectos éticos [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 1998.

17. Brasil. Ministério da saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº251 de 7 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos[Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF); 07 de ago 1997.* [citado 10 jan 2013]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html

18. Choonara I. Ethical and safety aspects of clinical trials in neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85(10):19-20.

19. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics.* 1956;18(4):614-25.

20. Dunn PM. The possible relationship between the maternal administration of sulphamethoxypyridazine and hyperbilirubinaemia in the newborn. *BJOG.* 1964;71(1):128-31.

21. Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK. Chloramphenicol in the Newborn Infant. A Physiologic Explanation of its Toxicity when given in Excessive Doses. *N Engl J Med.* 1960;262(16):787-94.

22. Sutherland JM. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1959;97(6):761-67.

23. Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):474-7.

24. Modi N. Ethical and legal issues in neonatal research. *Semin Neonatol.* 1998;3(4):303-14.
25. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):701-5.
26. Meadows M. Drug research and children. *FDA consumer.* 2003;37(1):12-7.
27. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544-48.
28. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007;29(4):361-7.
29. Waller D. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(1):1-2.
30. do Carmo Vale M. Medicamentos para as crianças: um imperativo ético. *Rev Port Pediatr.* 2007;37(6):231-5.
31. Shirkey H. Editorial comment: therapeutic orphans. *Pediatrics.* 1999;104(Supplement 3):583-4.
32. Laventhal N, Tarini B, Lantos J. Ethical Issues in Neonatal and Pediatric Clinical Trials. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(5):1205-20.
33. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307(3):275-82.
34. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe: Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev.* 2011;87:27-30.
35. Jain L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(6):449-51.
36. Dal Pan GJ. Monitoring the Safety of Medicines Used Off-Label. *Clin*

Pharmacol Ther. 2012;91(5):787-95.

37. Brassica SC. Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI neonatal de Hospital Universitário de média complexidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2009.

38. Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr.* 2011;100(4):615-7.

39. Osterman M, Martin JA, Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009;58(5):1-24.

40. Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatrica.* 2011;100(4):615-7.

41. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(1):21-8.

42. Kimland E, Nydert P, Od lind V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals—a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2012;101:772-78.

43. Dessì A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci.* 2010;32(2):120-4.

44. 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. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(1):87-95.

45. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1999;80(2):142-5.

46. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. www.anvisa.gov.br. Acessado em 20/08/2012.; [cited 2012 Agosto].

47. Warriar I, Du W, Natarajan G, Salari V, Aranda J. Patterns of drug utilization in a neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(4):449-55.

48. Aranda JV, Cohen S, Neims AH. Drug utilization in a newborn intensive care unit. *J Pediatr*. 1976;89(2):315-7.
49. Aranda J, Collinge J, Clarkson S. Epidemiologic aspects of drug utilization in a newborn intensive care unit. *Semin Perinatol*. 1982;6:148-54.
50. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703-18.
51. Lindell-Osuagwu L, Korhonen M, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-87.
52. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002;110(5):e52-e.
53. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2002;19(2):67-72.
54. 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(12):1263-71.
55. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud J, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit]. *Arch Pediatr*. 2000;7(2):143-7.
56. Lesko SM, Epstein MF, Mitchell AA. Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr*. 1990;116(6):985-90.
57. Gortner L, Bernsau U, Brand M, Hellwege H, Hieronimi G, Jorch G, et al. Drug utilization in very premature infants in neonatal intensive care units. *Dev Pharmacol Ther*. 1991;17(3-4):167-71.
58. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979-87.
59. Martínez RL, Poy MC, Arenas MO, Bautista SC. Utilización de medicamentos

en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp.* 2005;29(1):26-9.

60. Du W, Warriar I, Tutag LV, Salari V, Ostrea E, Aranda JV. Changing patterns of drug utilization in a neonatal intensive care population. *Am J Perinatol.* 2006;23(5):279-86.

61. Chatterjee S, Mandal A, Lyle N, Mukherjee S, Singh AK. Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1141-5.

62. Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr.* 2008;152(3):412-15.

63. Prandstetter C, Tamesberger M, Wagner O, Weissensteiner M, Wiesinger-Eidenberger G, Weidinger I, et al. Medical prescriptions to premature and newborn infants in an Austrian neonatal intensive care unit. *Klin Padiatr.* 2009;221(5):312-17.

64. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm.* 2012:1-6.

65. Carvalho C, Ribeiro M, Bonilha M, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira R. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(6):465-70.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a utilização de medicamentos em uma Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos de um hospital de ensino de alta complexidade de Belo Horizonte.

3.2 Objetivos Específicos

- descrever características perinatais (peso ao nascimento, idade gestacional, apgar no 1º minuto e no 5º minuto, tipo de parto) e demográfica (sexo) dos recém-nascidos incluídos no estudo;
- descrever as variáveis clínico-assistenciais (tempo de internação, tempo em ventilação mecânica, diagnóstico, transferência, alta e óbito);
- determinar a frequência de utilização de medicamentos e classificar segundo os níveis 1 (grupo anatômico) e 3 (subgrupo farmacológico), do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical (ATC)*;
- identificar na bula dos medicamentos prescritos a informação referente ao uso em pediatria/neonatologia;
- classificar os medicamentos em *off label* e *não licenciado*;
- analisar a associação entre as variáveis perinatais, as clínico-assistenciais e o uso de medicamentos.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

4.1.1 Delineamento, população, local e período do estudo

Estudo observacional, prospectivo e descritivo da utilização de medicamentos por pacientes admitidos na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP).

Este estudo foi realizado em uma UNCP de um hospital público, geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período compreendido entre 1° de janeiro a 30 de junho de 2012. O hospital universitário realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de doenças de média e alta complexidade. Possui capacidade total instalada de 467 leitos, sendo 24 em uma Unidade Neonatal. A UNCP é uma unidade neonatal de cuidados intensivos tipo B, pois não há restrições quanto ao emprego de ventilação mecânica e presta assistência a pacientes com cirurgia de grande porte(1).

4.1.2 Cálculo amostral

Para calcular o tamanho de amostra necessário para estimar a taxa de exposição a medicamentos, utilizou-se o método para estimação de proporções para populações infinitas, uma vez que não seria possível estimar o número de pacientes a serem internados no período. De acordo com Bolfarine e Bussab(2) sobre as condições apresentadas acima a expressão para o tamanho da amostra é dada por:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 p(1 - p)}{B^2},$$

em que z_{α} é o percentil da distribuição normal correspondente ao nível de significância α , p é taxa de exposição preliminar dos medicamentos de interesse e B a margem de erro.

Para possibilitar o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado como taxa de exposição a medicamentos 90,0%, considerando os estudos de utilização de medicamentos em neonatologia já publicados na literatura(3-6).

Uma amostra com um número igual a 138 pacientes foi considerada suficiente para estimar a taxa de exposição aos medicamentos, garantindo-se uma margem de erro igual ou menor que 5% ao nível de 5% de significância(2). A amostra foi obtida no período compreendido entre 1º de janeiro a 30 de junho de 2012.

4.1.3 Definições

- **Recém-nascidos pré-termo**

Como recém-nascido pré-termo (RNPT) considerou-se aquele cujo nascimento ocorreu com idade gestacional inferior a 37 semanas completas de gestação ou a 259 dias (7, 8).

- **Idade gestacional**

As crianças foram classificadas pela idade gestacional a partir do exame clínico realizado pelo pediatra, utilizando-se o método *New Ballard* (9) e pela data da última menstruação. Nos casos em que houve diferença inferior ou igual a duas semanas entre o exame clínico e a data da última menstruação, o pediatra considera, para a contagem da idade gestacional, a idade calculada pela data da última menstruação. Quando esta diferença foi superior a duas semanas, considerou-se a idade estimada pelo exame clínico.

- **Peso ao nascimento**

A determinação do peso ao nascer foi feita a partir de pesagem rotineira, em balança, logo após o nascimento ou a admissão na Unidade Neonatal. Os procedimentos foram realizados na sala de parto ou na UNCP, por equipe treinada (enfermeiro ou médico) logo após o parto.

- **Fármaco**

Fármaco é uma substância química ativa, droga, ou matéria-prima com propriedades farmacológicas e finalidade medicamentosa, utilizada para diagnóstico, alívio, ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra. Quando destinada a emprego em medicamentos, deve atender às exigências previstas nas monografias próprias (farmacopéia)(10).

- **Medicamento**

Medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática; curativa; paliativa ou para fins de diagnóstico(10).

- **Medicamento *off label***

É considerado medicamento *off label* aquele utilizado fora das recomendações de indicação, de dose, de via de administração e/ou de idade descritas no registro do produto nos órgãos reguladores ANVISA e FDA(3, 5, 11, 12).

- **Medicamento *não licenciado***

É considerado medicamento *não licenciado* o medicamento sem registro e manipulado a partir da matéria-prima; o medicamento com registro e manipulado para adequá-lo ao paciente pediátrico ou o medicamento importado(5, 13, 14).

4.1.4 Critérios de inclusão

Pacientes internados na UNCP, que permaneceram por mais de 24hs na unidade, cujos pais e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.1.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes cujos pais e/ou responsáveis não concordaram em participar do estudo e pacientes que permaneceram na UNCP por tempo inferior a 24 horas.

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta de dados

Antes da coleta definitiva dos dados, foi realizado um teste para analisar a adequação do formulário de coleta.

Os prováveis candidatos à pesquisa foram identificados, a partir de busca ativa na UNCP, pela pesquisadora principal. Após preenchimento dos critérios de inclusão, as mães ou os responsáveis pelos pacientes foram convidados a participar da pesquisa e foi então solicitada a assinatura do TCLE. Após o aceite, iniciava-se a coleta de dados.

As informações foram coletadas dos prontuários e das prescrições médicas dos pacientes internados. São elas: idade gestacional, peso ao nascimento, sexo, data do nascimento, data da alta, evolução (alta, transferência ou óbito), tipo de parto, apgar no 1º minuto, apgar no 5º minuto e tempo em ventilação mecânica, todos os diagnósticos clínicos, medicamentos prescritos, apresentação, dose, posologia, via de administração.

Não foram coletadas, assim como em outros estudos, as prescrições de soluções de cloreto de sódio 0,9% e glicose 5%, hemoderivados (exceto albumina), heparina para permeabilização dos acessos venosos, vacinas, fitomenadiona e nitrato de prata 1% colírio (prescritos no momento do nascimento para profilaxia), nutrição parenteral, oxigênio e outros gases e eletrólitos (gliconato de cálcio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio)(3, 5, 11, 15, 16).

Os diagnósticos de admissão foram identificados na autorização de internação

hospitalar ou na nota de admissão e foram classificados segundo o código internacional de doenças, décima edição (CID 10), traduzido para o Português pelo Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para a Classificação de Doenças em Português – CBCD(17). As informações coletadas foram registradas nos instrumentos constantes nos Apêndice B e C.

Quando os pacientes recebiam alta ou eram transferidos para outra unidade de internação, os dados não eram mais coletados, finalizando-se a coleta de dados do paciente.

Os recém-nascidos foram categorizados, baseando-se na IG, em pré-termo (< 37 semanas) e a termo (\geq 37 semanas). O grupo pré-termo foi subdividido em: pré-termo extremo (IG < 28 semanas); muito pré-termo (IG entre 28-30 semanas); pré-termo tardio (IG entre 31-33 semanas) e pré-termo (IG entre 34-36 semanas)(5).

A variável peso também foi categorizada em sem baixo peso ao nascer (\geq 2500g) e em baixo peso ao nascer (\leq 2499g). O último grupo foi subdividido em baixo peso (2499-1500g); muito baixo peso (1499-1000g) e extremo baixo peso (< 1000g)(18).

4.2.2 Critérios de classificação dos medicamentos

Para permitir o relacionamento no *software Access Office 2003* dos medicamentos com suas características, organizaram-se tabelas de classificação com os dados referentes aos medicamentos.

As tabelas de classificação dos medicamentos foram elaboradas com variáveis categóricas politômicas e dicotômicas (sim ou não). Uma variável politômica refere-se aos grupos anatômicos e terapêuticos da classificação *Anatomical Therapeutical Chemical* - ATC. Os medicamentos foram classificados segundo o primeiro e terceiro nível da classificação ATC(19). A ATC é uma das classificações mais utilizadas, internacionalmente, para classificar substâncias com ação terapêutica. Esta classificação é adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e sub-grupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas,

farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até o quinto nível. A outra variável politômica refere-se à categoria do medicamento segundo a informação constante na bula do medicamento referência. De acordo com a informação constante na bula, os medicamentos foram categorizados em: uso pediátrico; uso pediátrico, especificando neonato; uso pediátrico, especificando neonato prematuro; uso adulto ou não se aplica no caso de medicamentos com transformação de forma farmacêutica.

A variável dicotômica diz respeito à presença de registro na ANVISA.

4.2.2.1 Identificação e classificação do uso *off label* e do uso *não licenciado*

Os medicamentos foram classificados em três classes: (a) classe *aprovado* - medicamentos aprovados para uso em crianças; (b) classe *não licenciado*; (c) classe *off label*. Os medicamentos foram classificados em *off label* para a população pediátrica/neonatal, segundo o registro nos órgãos sanitários do Brasil e dos Estados Unidos.

A classificação brasileira foi baseada nas informações contidas na bula de cada produto, através de consulta ao Bulário Eletrônico da ANVISA, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Para os medicamentos que não possuíam bula disponível no Bulário Eletrônico, foram utilizadas as bulas dos fabricantes dos medicamentos em uso no hospital investigado no período de realização do estudo. A classificação dos medicamentos, de acordo com os critérios de licenciamento americano, foi realizada através da consulta à base de dados DrugDex da Micromedex®, disponível em <http://www.micromedexsolutions.com>. O acesso foi realizado através da interface do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Consultou-se também o endereço eletrônico www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda para verificar os medicamentos registrados nos EUA.

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

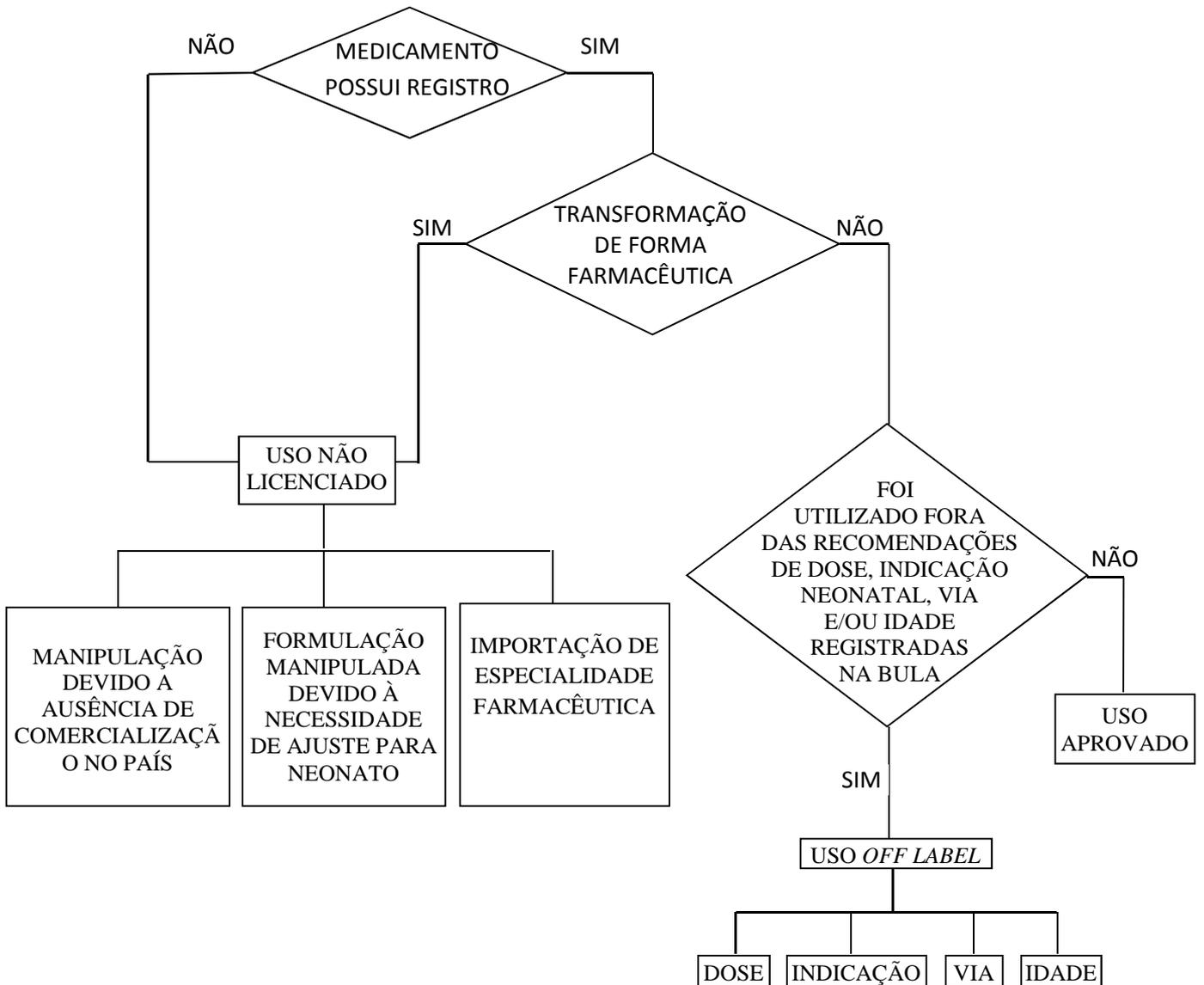


Figura 1 – Fluxograma representativo da análise e classificação dos medicamentos quanto ao licenciamento e à indicação

4.2.2.2 Informações disponíveis na bula do medicamento referência

A disponibilidade de informação nos medicamentos nacionais, sobre a utilização (dose e indicação) em pediatria/neonatologia (inclusive para prematuros) dos medicamentos prescritos, foi identificada no bulário eletrônico da ANVISA ou nas bulas dos medicamentos referência. As informações verificadas foram classificadas em: uso pediátrico; uso pediátrico com especificação para neonato; uso pediátrico com especificação para neonato prematuro e uso adulto.

4.3 Organização dos dados

O conjunto das informações coletadas foi digitado em um banco de dados criado no *software Access Office 2003*. Realizou-se a conferência da digitação, através do relatório que foi gerado no *Acess Office* após o término da digitação. Para classificar os medicamentos, os dados foram organizados em tabelas, segundo o modelo relacional. O modelo relacional distribui as informações em várias tabelas relacionadas entre si, evitando-se a digitação repetitiva, que pode gerar erros de digitação e criação desnecessária de campos para abrigar a informação(20).

4.3.1 Análise estatística

4.3.1.1 Análise descritiva

A análise descritiva dos dados foi realizada, determinando-se as frequências e as porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas, e as medidas de tendência central (média e mediana) e as de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas.

As variáveis respostas do estudo são: 1. utilização de medicamentos durante a internação; 2. utilização de medicamentos *off label*, segundo a ANVISA; *off label*, segundo a FDA; *não licenciado*, segundo a ANVISA e *não licenciado*, segundo a FDA.

Na análise descritiva, o diagnóstico foi agrupado em capítulos, de acordo com a

tabela de três caracteres do CID10, disponibilizado no site do Centro Colaborador da OMS, para a classificação de doenças em português(17).

4.3.1.2 Análise univariada

As variáveis categóricas foram comparadas com as variáveis respostas, a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado, a elas o teste qui-quadrado, com correção de Yates, para comparação de proporções, quando existiam apenas duas categorias em cada variável. Caso houvesse mais de duas categorias, era utilizado o teste de qui-quadrado sem correção. Na presença de, pelo menos, uma frequência esperada menor que cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR).

Na análise univariada, para a comparação entre as variáveis respostas e as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t-student quando as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) eram atendidas. Caso contrário, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As suposições do teste-t foram verificadas utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk para normalidade e o de Levene para homocedasticidade(21).

Para verificar o efeito das variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas, sobre o número de medicamentos prescritos aos neonatos, foram utilizadas regressões de Poisson via Quase-Verossimilhança ou também conhecidas como regressões de Quase-Poisson(22). A regressão de Poisson é utilizada para modelar respostas discretas, na maioria das vezes, trata-se de contagem. Na modelagem de respostas do tipo contagem é comum os fenômenos de subdispersão e superdispersão, ou seja, a variância real dos dados é menor ou maior que a ajustada pelo modelo. O método de Quase-Verossimilhança(23) estima o denominado parâmetro de dispersão, que corrige a variância ajustada pelo modelo de Poisson, aproximando a variância ajustada à variância real dos dados. Utilizou-se o nível de significância de 0,05.

A análise estatística foi realizada por meio do *software* R, versão 2.15.1.

4.3.2 Metodologia da revisão da literatura

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuado ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE, consultada na Internet via *U.S. National Library of Medicine* no seguinte endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>, e na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) disponível em www.bireme.br. Foram utilizados os seguintes descritores MESH para pesquisa no MEDLINE: newborn, infant; intensive care unit, neonatal; drug therapy; pharmacoepidemiology; *off label* use. Os termos equivalentes em português foram usados para pesquisa na LILACS.

4.3.3 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer nº CAAE – 0292.0.203.000-11) (ANEXO A) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos pais ou responsáveis pelo paciente.

Os autores envolvidos no estudo assinaram termo de compromisso para manutenção de sigilo e para utilização dos dados única e exclusivamente para o fim de publicação científica.

REFERÊNCIAS

1. Network VO. Vermont Oxford Network Database: manual of operations for infants born in 2009. 2010.
2. Bussab WO, Bolfarine H. Elementos de amostragem. São Paulo: Edgard Blücher; 2005. 290 p.
3. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 1999;80(2):142-5.
4. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. Pediatrics. 2006;117(6):1979-87.
5. 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. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(1):87-95.
6. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe: Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. Early Hum Dev. 2011;87:27-30.
7. World Health Organization. Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. Bulletin of the World Health Organization. 1995;73:165-74.
8. Silverman WA, Lecey JF, Beard A, Brown AK, Cornblath M, Grossman M, et al. Committee on fetus and newborn. Pediatrics. 1967;39(6):935-9.
9. Ballard J, Khoury J, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman B, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119(3):417-23.
10. BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010. v.1.
11. Carvalho PRA, 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 (Rio J)*. 2003;79(5):397-402.

12. 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(12):1263-71.

13. Brassica SC. Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI neonatal de Hospital Universitário de média complexidade [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2009.

14. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002;110(5):e52-e.

15. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2002;19(2):67-72.

16. Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88(9):965-8.

17. Organização Mundial de Saúde. (OMS). Tradução do Centro Colaborador da OMS para a classificação de doenças em português (CBCD. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde - CID-10) [citado 12 out 2012]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>.

18. Organización Mundial de la Salud. Expert Committee on Physical Status TU, Anthropometry I. Physical status, the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee: World Health Organization; 1995.

19. World Health Organization. Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification - Index and Guidelines [acesso em :13 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.who.no/atcddd>.

20. Reis AMM, Cassiani SHDB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):625-32.

21. Triola MF. Introdução à estatística: LTC Rio de Janeiro; 2005. 682 p.

22. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models (Monographs on statistics and applied probability 37)1989. 512 p.
23. Wedderburn RW. Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss—Newton method. *Biometrika*. 1974;61(3):439-47.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo 1* - Perfil de utilização de medicamentos em uma Unidade Neonatal de Cuidados Intensivos: um estudo prospectivo observacional

Adriana Cristina de Souza Gonçalves¹

Adriano Max Moreira Reis²

Ana Carolina Marçal Gusmão³

Maria Cândida Ferrarez Bouzada⁴

¹Farmacêutica do Hospital Infantil João Paulo II e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

²Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Produtos Farmacêuticos Faculdade de Farmácia.

³Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁴Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Correspondência:
Adriana Cristina de Souza Gonçalves
Rua Jésus Machado Gontijo, 26 – Bairro Ouro Preto
Belo Horizonte – Minas Gerais CEP: 31340-010
adriana.csgoncalves@gmail.com

* Artigo a ser submetido ao *European Journal of Clinical Pharmacology*

Título: Perfil de utilização de medicamentos em uma Unidade Neonatal de Cuidados Intensivos: um estudo prospectivo observacional

Resumo

Objetivos: este estudo visa analisar a utilização de medicamentos em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal de hospital de ensino no Brasil, identificar na bula dos medicamentos prescritos a informação referente ao uso em pediatria/neonatologia e verificar a associação entre variáveis perinatais, clínico-assistenciais e o uso de medicamentos. **Métodos:** estudo observacional e prospectivo realizado no período de janeiro a junho de 2012. As informações perinatais, clínico-assistenciais e farmacoterápicas foram coletadas do prontuário. Os medicamentos prescritos foram analisados quanto à informação disponível na bula sobre utilização neonatal. Os dados foram analisados empregando-se estatística descritiva univariada e regressão de Quase Poisson. **Resultados:** um total de 187 pacientes foi incluído no estudo e 157 (84,0%) utilizaram medicamentos. O gênero masculino foi o mais frequente (57,8%) e a média da idade gestacional foi 35,8 semanas. O número de medicamentos prescritos foi 6,4 por paciente. Os níveis 1 da classificação anatômica terapêutica química dos medicamentos mais utilizados foram: sistema nervoso, antiinfeciosos de uso sistêmico e do trato alimentar e metabolismo. Apenas para 20,5% dos medicamentos prescritos constava informação na bula sobre uso em neonatos. Entre os medicamentos com informação para neonato, somente 9,5% especificavam para neonato prematuro. O número de medicamentos utilizados foi inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer. **Conclusões:** os neonatos estão expostos a diferentes classes terapêuticas o que é reflexo dos avanços científicos em neonatologia. No Brasil, é preocupante uma alta taxa de utilização de medicamentos acompanhada com um baixo percentual de bulas com informações específicas para este grupo etário. Fica evidente a necessidade de esforços para garantia de uma farmacoterapia efetiva e segura para neonatos.

Palavras-chave: neonato, unidades de terapia intensiva neonatal, uso de medicamentos, farmacoepidemiologia.

Title: Drug usage profile in a neonatal unit in a university hospital: a prospective observation study

Abstract

Objectives: this study aims to describe the use of drugs in a Neonatal Intensive Care Unit in a university hospital in Brazil and to analyse the association among prenatal and clinic variables and the use of the drugs. **Methodology:** A prospective observational study from January to June 2012. Prenatal and demographic information from the patients were collected. All drug prescribed was analysed regarding the available information in the package insert for neonatal use. Data were analysed using descriptive univariate statistics and Poisson regression. **Results:** a total of 187 patients were studied, of those 157 (84.0%) used drugs. The most frequent gender was male (57.8%) and the average gestational age was 35.8 weeks. The number of prescribed drugs was 6.4 per patient. Level 1 of anatomical therapeutic chemical classification of drugs most used were: nervous system, antiinfectives for systemic use and alimentary tract and metabolism. Only 20.5% of the prescription drugs had contained information about neonates in the package insert, of these, only 9.5% contained information about prematures. The number of drugs used was inversely proportional to gestational age and to the birth weight. **Conclusions:** newborns are exposed to different therapeutic classes that is a result of the scientific advances in neonatology. In Brazil, is worrying a high rate of drugs use for neonates, together with a low percentage of leaflets that contains specific information for this age group. It is evident the need of efforts to guarantee an effective and safety pharmacotherapy for neonates.

Keys words: infant, newborn; Intensive Care Units, Neonatal; drug utilization, pharmacoepidemiology, neonatology

Introdução

Nas últimas décadas evidenciou-se um grande desenvolvimento da neonatologia com ampliação dos recursos diagnósticos, terapêuticos e da tecnologia médica empregados no cuidado neonatal. O impacto foi significativo na taxa de sobrevivência de recém-nascidos a termo e pré-termo, incluindo-se os de baixo peso e os com idade gestacional extrema[1, 2]. A disponibilidade desses novos recursos contribuiu para mudanças no perfil de utilização de medicamentos em neonatologia, tanto no número de medicamentos, como nos grupos farmacoterápicos empregados[3-6].

Os recém-nascidos, especialmente, os extremos e os muito pré-termo apresentam maior vulnerabilidade, devido à imaturidade fisiológica, às alterações metabólicas e às doenças associadas. Em consequência, a exposição a medicamentos é alta entre os neonatos, conforme descrito em estudos publicados em diversos países [4, 7-9]. Investigações sobre a utilização de medicamentos em unidade de terapia intensiva neonatal no Brasil são escassas[10].

As investigações farmacoepidemiológicas oferecem informações úteis para monitorização e garantia da qualidade prestada. Além disso, pode contribuir para a análise e a avaliação dos protocolos terapêuticos, identificando a frequência do cumprimento dos mesmos pelos prescritores e a adequação às evidências científicas disponíveis[5, 11].

Por isso, é necessário conhecer e analisar o padrão de utilização de medicamentos em unidades neonatais e identificar classes terapêuticas que sejam prioritárias em pesquisas futuras. O objetivo deste estudo foi investigar o perfil de utilização de medicamentos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e analisar a associação entre as variáveis perinatais, clínico-assistenciais e o uso de medicamentos.

Participantes e métodos

Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, desenvolvido em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) de um hospital de ensino no Brasil, no período de Janeiro a Junho de 2012. A unidade investigada, de nível terciário, é referência para recém-nascidos de gestantes de alto risco.

Os critérios de inclusão foram todos os pacientes com tempo de internação superior a 24 horas e a concordância dos pais na participação dos filhos na pesquisa, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

Coleta de dados

As seguintes informações perinatais e demográficas foram prospectivamente coletadas da história clínica registrada nos prontuários: idade gestacional, peso ao nascimento, sexo, data do nascimento, data da alta, evolução clínica, tipo de parto, Apgar no 1º minuto, Apgar no 5º minuto, tempo em ventilação mecânica e os diagnósticos clínicos. Os diagnósticos e os respectivos CID 10 dos pacientes foram identificados no prontuário.

Os recém-nascidos foram categorizados, baseando-se na idade gestacional (IG), em pré-termo (< 37 semanas) e a termo (\geq 37 semanas). O grupo pré-termo foi subdividido em: IG < 28 semanas; IG entre 28-30 semanas; IG entre 31-33 semanas e IG entre 34-36 semanas[8].

A variável peso também foi categorizada em não baixo peso ao nascer: \geq 2500g e em baixo peso ao nascer: \leq 2499g. O grupo baixo peso foi subdividido em baixo peso: 2499-1500g; muito baixo peso: 1499 a 1000g e extremo baixo peso: < 1000g[12].

Foram coletados dos prontuários dos pacientes todos os dados referentes aos medicamentos prescritos, tais como, a apresentação, a dose, a posologia e a via de administração. Foram excluídas as prescrições de soluções de cloreto de sódio 0,9% e glicose 5%, hemoderivados (exceto albumina), heparina para permeabilização dos acessos venosos, vacinas, fitomenadiona e nitrato de prata 1% colírio (prescritos no momento do nascimento para profilaxia), nutrição parenteral, oxigênio e eletrólitos (gliconato de cálcio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio).

Os medicamentos foram classificados, segundo os níveis 1 (grupo anatômico) e 3 (subgrupo farmacológico) do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*[13].

Os medicamentos foram classificados quanto à informação, constante na bula, registrada no órgão de regulamentação de medicamentos do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA), em: uso pediátrico; uso pediátrico, especificando neonato; uso pediátrico, especificando neonato prematuro; uso adulto. Identificaram-se, também, os medicamentos cuja forma farmacêutica foi transformada para adequação ao paciente neonatal, os produzidos a partir de matéria-prima e os importados.

Análise estatística

Calculou-se o tamanho amostral, utilizando-se o método para estimação de proporções para populações infinitas, uma vez que não seria possível estimar o número de pacientes a serem internados no período. Para possibilitar o cálculo do tamanho da amostra, foi utilizado como taxa de exposição a medicamentos 90,0%, considerando os estudos de utilização de medicamentos em neonatologia já publicados anteriormente[4, 7-9]. Para estimar a taxa de exposição a medicamentos, uma amostra com um número igual a 138 pacientes foi considerada suficiente, garantindo-se uma margem de erro igual ou menor que 5% ao nível de 5% de significância.

A análise descritiva dos dados foi realizada, determinando-se as frequências e as porcentagens para as variáveis categóricas e as medidas de tendência central

(média e mediana) e as de dispersão (desvio padrão e distância interquartil) para as quantitativas. Para a comparação entre variável categórica e variável quantitativa, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O teste de qui-quadrado e o teste exato de Fischer foram utilizados para comparação das variáveis categóricas. Foi calculado o valor de *odds ratio*. Para verificar a associação das variáveis perinatais e clínico-demográficas com o número de medicamentos prescritos aos neonatos, foi utilizada regressão univariada de Poisson via Quase-Verossimilhança. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas, empregando-se o *software* R, versão 2.15.1.

Resultados

Um total de 187 pacientes foi incluído no estudo; 100 (53,5%) eram pré-termo e 87 (46,5%) eram neonatos a termo. Entre os pré-termo, 4 (2,1%) eram recém-nascidos prematuros extremos. A média do tempo de internação dos pacientes foi 20,6 dias (desvio-padrão (DP) = 22,3; mínimo = 1 dia, máximo = 128 dias). Os diagnósticos de admissão mais frequentes, agrupados segundo as categorias de três caracteres do CID 10, foram os transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento fetal (32,1%), seguidos pelos transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos (25,1%) e pelas malformações congênitas (21,9%). Ademais, 102 fármacos diferentes foram utilizados; estas e outras características perinatais, farmacoterápicas e clínico-demográficas dos 187 pacientes estudados são explicitadas na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra que os pacientes pré-termo extremo permaneceram por mais tempo internados (média = 56 dias) e a média de dias de internação diminuiu com o aumento da idade gestacional. No total de pacientes do estudo, 14 (7,4%) foram a óbito. A frequência de óbito foi mais elevada nos grupos de recém-nascidos com menor idade gestacional. Além disso, todos os pacientes a termo que foram a óbito tinham o diagnóstico de malformação. O percentual total de pacientes que foram a óbito e foram diagnosticados com malformação foi de 57,1%.

Aspectos farmacoterápicos

a) Perfil farmacoterápico

Foi registrado um total de 1187 itens prescritos, abrangendo 127 medicamentos e 102 fármacos diferentes. A média do número de medicamentos prescritos por paciente foi 6,4 medicamentos (mínimo=0 e máximo=40) (Tabela 1). Os medicamentos foram prescritos principalmente por via intravenosa (57,7%), seguindo-se aqueles medicamentos por via oral (23,4%) e, finalmente, por via tópica (7,5 %).

De todos os fármacos prescritos, 39 (38,2%) constavam na lista da OMS de

pediatria. Já entre os medicamentos, 109 (85,8%) possuíam registro na ANVISA.

Com relação à informação disponível na bula sobre a dose e a indicação em pediatria, 63 (49,6%) medicamentos dispunham de informação sobre uso pediátrico (sem especificar neonato e prematuro). Para apenas 26 (20,5%) medicamentos havia informação na bula sobre uso em neonatos; entre estes, somente 12 (9,5%) possuíam informação para uso em neonatos prematuros. Os medicamentos com informação apenas para uso adulto foram 19 (14,9%), abrangendo entre outros fármacos: carvedilol, captopril, clonidina, lorazepam, milrinona, pamidronato e sildenafil.

Em relação aos grupos terapêuticos da classificação ATC, o grupo N (Medicamentos para o sistema nervoso) correspondeu a 356 (30,0%) dos medicamentos prescritos. Dentre esses, os subgrupos terapêuticos anestésicos gerais e hipnóticos e sedativos foram os mais prescritos. O segundo grupo mais prescrito foi o J (Antiinfeciosos para uso sistêmico) e os subgrupos antibacterianos aminoglicosídeos, antibacterianos penicilâmicos beta lactâmicos e outros antibacterianos beta lactâmicos foram os mais frequentes e responderam por 292 (24,6%) dos medicamentos. O grupo A (Medicamentos que atuam no metabolismo e no trato alimentar) correspondeu a 147 medicamentos prescritos (12,4%) e o subgrupo mais frequente foi o das multivitaminas. Os subgrupos do grupo C (Sistema cardiovascular) mais frequentes foram: estimulantes cardíacos, exceto glicosídeo e diuréticos de alta potência. Já os medicamentos do grupo R (Sistema respiratório), o subgrupo terapêutico outros produtos para sistema respiratório, no qual está incluído o surfactante pulmonar, correspondeu a mais da metade (57,1%) dos medicamentos do grupo.

Considerando-se o nível 5 da classificação ATC, o medicamento com maior frequência absoluta de prescrição entre todos os pacientes foi o fentanil com 110, seguido por polivitaminas com 100 e por gentamicina com 94.

A análise da exposição a medicamentos por idade gestacional (Tabela 3), demonstrou que fentanil, midazolam e polivitaminas estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos em todos os grupos etários. O surfactante pulmonar

foi prescrito para todos (100,0%) os pacientes pré-termo extremo (< 27 semanas) e para quase metade (42,9%) dos pacientes muito pré-termo (entre 28-30 semanas). Entre os antiinfeciosos de uso sistêmico, a gentamicina e a ampicilina foram os medicamentos mais frequentemente prescritos. Entre os prematuros com 24-27 semanas de gestação, 75,0% foram tratados com esses medicamentos. Os pacientes com IG entre 28-30 semanas foi o grupo que mais recebeu antimicrobianos durante a internação.

b) Determinantes da utilização de medicamentos

Entre os 187 recém-nascidos, observou-se que 157 (83,9%) foram expostos a medicamentos durante a internação; entre aqueles com idade gestacional entre 24 e 30 semanas, a exposição foi de 100,0%. No grupo com idade gestacional de 31 a 33 semanas, a exposição foi de 93,3% e reduziu-se para 74,7% entre os com idade gestacional > 37 semanas. Quanto menor a idade gestacional, maior foi a média de utilização de medicamentos (Tabela 2).

Em relação à idade gestacional, houve diferença estatisticamente significativa (p-valor < 0,001), entre os pacientes prematuros e a termo, quanto à utilização de medicamento. Evidenciou-se, também, diferença significativa entre os recém-nascidos com baixo peso ao nascer (< 2500g), 91 (89,0%) deles utilizaram medicamentos, enquanto entre aqueles com peso igual ou maior de 2500g, esse número foi 66 (78,0%). Todos os pacientes que foram a óbito utilizaram medicamentos, mas estatisticamente essa variável não foi associada ao uso de medicamentos (Tabela 4).

De acordo com o Teste de Mann-Whitney, para o grupo de pacientes que recebeu medicamentos, o tempo em ventilação mecânica foi significativamente maior do que para o grupo que não recebeu medicamentos (p-valor < 0,001). O mesmo ocorreu com o tempo de internação, para o grupo que recebeu medicamento, o tempo de internação foi significativamente maior do que para o grupo que não recebeu (p-valor < 0,001). A variável APGAR não apresentou evidências de diferença significativa entre os grupos.

A regressão de Quase-Poisson identificou as variáveis perinatais, clínicas e demográficas estatisticamente associadas ao número de medicamentos prescritos. Na tabela 5, analisando-se os coeficientes beta da regressão de Quase-Poisson, verifica-se que, se a idade gestacional for de 28-30 semanas, reduz-se em 28,2% o número médio de medicamentos prescritos, em comparação com a idade de 24-27 semanas (intercepto). Se a IG for de 31-33 semanas, a redução é de 74,4% e para > 37 semanas, é de 73,4%. Para os recém-nascidos com peso abaixo de 1000 g ocorre um aumento de cerca de 3 vezes no número médio de medicamentos prescritos em comparação com os pacientes com peso maior ou igual a 2500g. O aumento de 1 dia no tempo de internação, aumenta em 2,5% o número médio de medicamentos prescritos; já para o tempo em ventilação mecânica, o aumento é de 4,0% ao dia.

Discussão

O presente estudo mostrou que os recém-nascidos, em particular os pré-termo extremos e os muito pré-termo, estão expostos a número elevado de medicamentos. O número de pacientes expostos a medicamentos durante a internação foi 157 (83,9%). O uso de medicamentos está relacionado à idade gestacional, ao peso ao nascer e a via cesariana de parto. Os medicamentos mais comumente consumidos foram dos seguintes grupos ATC: sistema nervoso; antiinfeciosos sistêmicos e trato alimentar e metabolismo.

A utilização de medicamentos ao longo do ciclo de vida mostra uma distribuição em forma de J, com alta prevalência durante a infância, diminuindo na adolescência, aumentando gradualmente na vida adulta e apresentando uma maior prevalência entre os idosos[14]. Os resultados desse estudo mostram, ainda, que essa curva de utilização em forma de J se repete quando se investiga a utilização de medicamentos, através da estratificação da idade gestacional.

Recentemente, Ellsburry e Usprung destacaram a importância de se analisar criticamente quais são os medicamentos utilizados e como são utilizados, visando-se minimizar o dano e maximizar os resultados clínico-terapêuticos. Enfatizam eles que essa análise permite identificar lacunas no conhecimento sobre o processo de utilização de medicamentos e, integrada com a metodologia de análise de causa/raiz contribui para a otimização de utilização de medicamentos em neonatos[15].

O conhecimento sobre os determinantes epidemiológicos do emprego de medicamentos em pediatria é escasso, mas os poucos estudos disponíveis mostram diferenças entre adultos e em crianças de até 2 anos de idade. Em adultos evidencia-se uma associação com o gênero feminino, o que não é frequente em pediatria. Em um estudo com crianças de até 2 anos, o gênero não foi associado a utilização de medicamentos[14]. Nos estudos identificados, de utilização de medicamentos em neonatologia, a associação entre gênero e uso de medicamentos foi investigada apenas em um estudo desenvolvido em Detroit, e evidenciou associação com o gênero masculino [3, 5, 11, 16]. A associação com gênero não foi identificada na amostra estudada.

A relação inversamente proporcional entre idade gestacional, baixo peso ao nascer e número de medicamentos utilizados está em concordância com os estudos já publicados [3, 8, 16, 17]. Os recém-nascidos muito prematuros apresentam maior taxa de intercorrências médicas e necessitam de maior tempo de internação, acarretando uma maior taxa de exposição a medicamentos e um maior número de medicamentos utilizados.

O número elevado de diferentes medicamentos utilizados por paciente, principalmente entre os recém-nascidos de alto risco, está em consonância com os estudos internacionais que mostram uma elevação a partir da década de noventa, e reflete os avanços e as mudanças na farmacoterapia neonatal. A média do número de medicamentos diferentes administrados por paciente foi de 6,4 e está de acordo com a literatura que mostra variação entre 3,6[3] e 11,1[8] medicamentos por paciente[5, 8, 11, 18-20].

Variáveis que estão relacionadas, direta ou indiretamente, com a gravidade do paciente podem estar associadas com a maior prevalência de utilização de medicamentos[14]. É plausível, portanto, que o tempo em ventilação mecânica, o tempo de internação, a via cesárea do parto, o baixo peso ao nascer e a idade gestacional tenham influenciado na quantidade de medicamentos utilizados pelos neonatos da UNCP investigada.

Múltiplos diagnósticos e alterações fisiológicas e bioquímicas específicas do recém-nascido são determinantes da polifarmacoterapia nesse grupo etário. Entre os diagnósticos concorrentes ou intercorrentes frequentes em neonatologia, e que podem predispor à utilização de medicamentos, destacam-se a síndrome do desconforto respiratório, a apnéia, o canal arterial patente, a taquipnéia transitória, a síndrome de aspiração e a septicemia[6]. Alguns desses diagnósticos foram frequentes, contribuindo, assim, como determinantes no perfil de utilização de medicamentos na unidade investigada.

O perfil farmacoterápico dos medicamentos mais comumente utilizados é semelhante ao descrito na literatura[4, 8, 18, 20, 21] O perfil de antimicrobianos como ampicilina e gentamicina entre os anti-infecciosos de uso sistêmico mais

prescritos está de acordo com o estudo multicêntrico realizado nos EUA[22]; além disso, esses autores encontraram uma taxa de 41,0% de uso de pelo menos 1 antimicrobiano pelos pacientes em UTIN. Em nosso estudo, essa taxa foi de 48,7%, entretanto, é aparente a grande variação com relação aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados. Alguns autores relataram que a gentamicina foi o antibiótico mais frequentemente usado[4, 5, 7, 19, 23]; enquanto outro autor verificou que a amicacina e a ampicilina + sulbactam foram os mais comumente usados[18]. Neubert et al. encontraram que a tobramicina e a piperacilina foram os mais prescritos em neonatos e Wei Du et al. relataram ser a cefotaxima o mais frequente[8, 21]. Já Warriier et al encontraram a ampicilina e a cefotaxima como os antimicrobianos mais usados[3].

A exposição aos antifúngicos de uso sistêmico anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal ocorreu apenas em pacientes com idade gestacional < 30 semanas. Clark et al, em um estudo de coorte retrospectivo analisaram os medicamentos utilizados em uma UTIN. Verificaram que a anfotericina também foi utilizada principalmente por neonatos prematuros extremos e com mortalidade maior que 20,0%[4].

O padrão de fármacos utilizados segundo a idade gestacional encontrado na UTI investigada foi equivalente ao detectado no estudo de coorte retrospectivo nos EUA[4]. Os neonatos com idade gestacional < 32 semanas nos dois estudos usaram cafeína citrato, surfactante, vancomicina, furosemida, dopamina e nistatina. Os neonatos com mais de 37 semanas, refletindo condições clínicas menos graves, usaram principalmente gentamicina, ampicilina e polivitaminas.

As doenças pulmonares crônicas são as mais comuns entre os neonatos prematuros e a incidência aumenta com a diminuição do peso ao nascer e da idade gestacional [24]. A terapia com surfactante tem revolucionado a assistência respiratória neonatal nas últimas duas décadas. Está claro que a terapia com surfactante para neonatos com a síndrome da angústia respiratória ou, em risco de desenvolvê-la, reduz o risco de pneumotórax (escape de ar pulmonar) e de mortalidade neonatal[25]. Warriier et al.[3] relataram que a maioria dos pacientes (81,0%) nascidos entre 24-27 semanas recebeu surfactante e Neubert et al.[8] e Lindner et al.[26] encontraram um

percentual menor (70,0% e 75,0%, respectivamente). Em nosso estudo, foi verificado que foi prescrito surfactante para 100,0% dos neonatos neste grupo etário, o que reflete a complexidade de atendimento do neonato na UTIN investigada. Entre os pacientes muito pré-termo (entre 28-30 semanas), quase metade (42,9%) utilizou surfactante, valor próximo do encontrado por Neubert et al.[8].

Metilxantinas têm sido utilizadas por muito tempo para tratar apnéia da prematuridade e para facilitar o sucesso na extubação de pacientes em ventilação mecânica. Apnéias recorrentes ocorrem frequentemente em crianças pré-termo e a incidência e a severidade são inversamente relacionadas à idade gestacional[27]. A efetividade da cafeína foi demonstrada no estudo realizado por Schmidt et al[27] com 2000 crianças com peso de nascimento entre 500-1250g. Verificou-se que a ventilação mecânica, o CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure* - pressão positiva contínua aérea) e o oxigênio puderam ser descontinuados aproximadamente uma semana mais cedo no grupo tratado com cafeína em comparação com o grupo placebo. Além disso, no grupo da cafeína, houve 40,0% menos risco de broncodisplasiapulmonar, 30,0% menos risco de desenvolver um canal arterial patente sintomático e uma redução de 40,0% no risco de desenvolver retinopatia da prematuridade maior que estágio 3 ou de necessitar de tratamento para retinopatia. O desfecho mais importante foi a redução em 23,0% de morte ou de incapacidade na idade de 18 meses corrigida. Esse benefício foi particularmente significativo para a paralisia cerebral [28, 29]. No presente estudo encontrou-se que 50,0% e 42,9% dos pacientes nascidos com 24-27 semanas de gestação e com 28-30 semanas, respectivamente, receberam cafeína. Neubert et al. relataram valores semelhantes em estudo realizado na Alemanha (53,8% e 45,4%, respectivamente)[8].

O medicamento sildenafil foi utilizado por apenas um paciente com diagnóstico de hipertensão pulmonar. Apesar dos recentes avanços, a abordagem clínica para a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido ainda representa um importante desafio para os neonatologistas [30]. Estudos recentes têm proposto o uso do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5, em formas refratárias da hipertensão pulmonar; esse medicamento, porém, ainda não é aprovado para essa indicação em crianças e neonatos nem pela FDA e nem pela ANVISA. Por outro lado, há relatos

do aumento de morte de neonatos relacionadas ao uso por tempo prolongado[31]. Portanto, torna-se necessário que sejam realizados estudos de segurança e farmacocinética com delineamento adequado e poder estatístico suficiente para permitir e estabelecer a relação risco / benefício do medicamento e contribuir para elaboração de protocolos de utilização[32, 33].

Evidenciou-se que nas bulas de medicamentos disponíveis no Brasil é escassa a disponibilidade de informações sobre utilização de medicamentos nos grupos etários pediátricos específicos. As informações específicas sobre a utilização em neonatologia e, em especial, direcionadas para neonatos pré-termo apresentaram baixa proporção nas bulas brasileiras. Isto foi verificado por Lass et al.[17] nas bulas da Estônia. Nesse sentido, fica evidente não só que são necessários mais estudos sobre medicamentos para neonatos, mas também que as recomendações de dose e de segurança sejam disponibilizadas quando é feito o registro do produto pelos órgãos reguladores. Além disso, esse cenário mostra que além dos ensaios clínicos em neonatos é necessário no Brasil que se faça, também, a atualização das bulas, pois para alguns fármacos como ampicilina e gentamicina já há informação disponível na literatura para subsidiar uma prescrição segura e efetiva [8, 34, 35].

O *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) e vários outros órgãos europeus e norte-americanos têm desenvolvido listas de medicamentos prioritários para investigação em pediatria. Na relação do NICHD de interesse específico para a neonatologia, constam hidroclorotiazida para displasia broncopulmonar, morfina para tratamento da dor, metadona para tratamento de neonatos expostos a opióide e antiinfeciosos para infecção neonatal (metronidazol, ampicilina, meropenem, azitromicina). Clark et al.[4] recomendam a incorporação, na lista de cafeína, aminofilina, teofilina para tratar apnéia, e vancomicina e cefotaxima para tratar sepse. O nosso estudo reforça que a investigação sobre esses medicamentos é realmente de interesse para ampliar a segurança da farmacoterapia neonatal, pois são fármacos disponíveis, também, no arsenal terapêutico de uma unidade neonatal da América Latina. Considerando a utilização de sildenafil na assistência neonatal, considerando o nível de evidência atual sobre o emprego neonatal e os critérios de Ward et al.(2006) para priorização de investigação com medicamentos em pediatria é recomendável a inclusão desse fármaco na lista de

fármacos a serem investigados em neonatos[36]. É essencial, também, o desenvolvimento de formulações adequadas para neonatos que contenham fármacos, como sildenafil, lorazepam, pirimetamina e sulfadiazina. A infecção por toxoplasmose ainda é prevalente no Brasil e é importante que haja a formulação adequada para que se possa otimizar o tratamento que continua no domicílio do paciente, o que exige tanto a exatidão da dose, como a facilidade de administração.

Os medicamentos utilizados no período do estudo que não possuem registro na ANVISA, mas estavam sendo utilizados, normalmente, no período do estudo, eram manipulados a partir da forma farmacêutica registrada ou da matéria-prima ou eram importados (alprostadiol solução injetável). A manipulação era a forma de viabilizar a administração dos seguintes fármacos: amiodarona, cafeína, captopril, carvedilol, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, indometacina, lorazepam, metadona, nifedipino, pirimetamina, sildenafil, sulfadiazina e tiamazol.

A falta de medicamentos em formas farmacêuticas e em dosagens adequadas para neonatos impele o médico a prescrever medicamentos em formas sólidas comercializadas para uso pediátrico ou adulto[37, 38]. Essa situação atinge, também, aqueles que estão no final do processo. Para administrar o medicamento, a equipe de enfermagem é levada a realizar procedimentos, no mínimo, inaceitáveis, tais como: trituração de comprimidos e mistura com diluentes; abertura de cápsulas e mistura de pó em diluentes ou dietas. Entre os riscos associados a estas adaptações, encontram-se: inexatidão de dose, contaminação durante a manipulação, incompatibilidades e interações diversas[39-41]. Em relação aos medicamentos parenterais, ocorre uma manipulação exagerada das soluções injetáveis, consequência tanto da falta de formulações específicas para neonatologia como da necessidade de administração de doses muito baixas de medicamentos. Essa manipulação excessiva pode, sem dúvida, aumentar os riscos de contaminação associados à terapia endovenosa.

O tamanho da amostra e a realização do estudo em um único hospital são dois fatores que devem ser considerados quando da extrapolação e/ou generalização dos achados para outro hospital ou região. Esta pesquisa contribuiu para a identificação dos principais medicamentos utilizados em neonatologia, além de

ampliar o conhecimento sobre os fatores perinatais que influenciam a utilização de medicamentos, assunto ainda pouco investigado. É necessário que sejam realizados mais estudos no Brasil, para que sejam verificadas quais classes terapêuticas são prioritárias para pesquisa de medicamentos em neonatologia e para que sejam instituídos incentivos para que se possa promover mais pesquisas na área.

Conclusão

A utilização de medicamentos em neonatos é elevada e inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer. Os recém-nascidos estão expostos a diferentes classes terapêuticas, o que é reflexo dos avanços científicos em neonatologia, com impacto na morbi-mortalidade em função da incorporação de novos fármacos na terapêutica. O perfil dos medicamentos é compatível com a prática assistencial atual em neonatologia no âmbito internacional.

Nas bulas dos medicamentos utilizados na unidade de neonatologia investigada, foi baixo o percentual com informações específicas para neonatos. São essenciais, portanto, ações sanitárias e governamentais para se adequar as bulas e incorporar nelas as evidências científicas disponíveis sobre o uso de medicamentos em neonatologia, visando-se fornecer diretrizes para uma farmacoterapia segura e eficaz. Para tanto, deveriam ser realizados mais estudos farmacoepidemiológicos no Brasil, na população neonatal de forma a identificar os medicamentos que mais carecem de investigações científicas.

Referências

- 1 Battin MR, Kuschel CA, Howie RN (2012) Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre. *J Paediatr Child Health* 48: 596-599.
- 2 Flor-de-Lima F, Rocha G, Guimarães H (2012) Impact of Changes in Perinatal Care on Neonatal Respiratory Outcome and Survival of Preterm Newborns: An Overview of 15 Years. *Crit Care Res Pract* 2012: 1-7.
- 3 Warriar I, Du W, Natarajan G, Salari V, Aranda J (2006) Patterns of drug utilization in a neonatal intensive care unit. *J Clin Pharmacol* 46 (4): 449-455.
- 4 Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR (2006) Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics* 117 (6): 1979-1987.
- 5 Lesko SM, Epstein MF, Mitchell AA (1990) Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr* 116 (6): 985-990.
- 6 Aranda J, Collinge J, Clarkson S (1982) Epidemiologic aspects of drug utilization in a newborn intensive care unit. *Semin Perinatol* 6: 148-154.
- 7 Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80 (2): 142-145.
- 8 Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66 (1): 87-95.
- 9 Jacqz-Aigrain E (2011) Drug policy in Europe: Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev* 87: 27-30.
- 10 Carvalho C, Ribeiro M, Bonilha M, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira R (2012) Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)* 88 (6): 465-470.
- 11 Chatterjee S, Mandal A, Lyle N, Mukherjee S, Singh AK (2007) Drug utilization

- study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16 (10): 1141-1145.
- 12 (1977) World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56: 247-253.
 - 13 World Health Organization. Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification - Index and Guidelines [acesso em :13 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.who.no/atcddd>.
 - 14 Oliveira EA, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJD (2012) Factors associated to medicine use among children from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *Rev Saude Publica* 46 (3): 487-496.
 - 15 Ellsbury DL, Ursprung R (2012) A Quality Improvement Approach to Optimizing Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol* 39 (1): 1-10.
 - 16 Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA (2008) Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* 152 (3): 412-415.
 - 17 Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I (2011) Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol* 67 (12): 1263-1271.
 - 18 Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS (2007) Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 29 (4): 361-367.
 - 19 O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ (2002) Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 110 (5): e52-e52.
 - 20 Nguyen KA, Claris O, Kassai B (2011) Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr* 100 (4): 615-617.
 - 21 Du W, Warriar I, Tutag LV, Salari V, Ostrea E, Aranda JV (2006) Changing patterns of drug utilization in a neonatal intensive care population. *Am J*

- Perinatol 23 (5): 279-286.
- 22 Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR (2005) Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J* 24 (9): 766-773.
 - 23 Turner M, Lewis S, Field D (2008) Priorities in neonatal medicines research: a scoping exercise. In: Abstract, Biannual Meeting ESDPP, Rotterdam.
 - 24 Cunha GS MF, Ribeiro JD (2003) Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr* 79: 550-556.
 - 25 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL (2010) European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2010 update. *Neonatology* 97 (4): 402-417.
 - 26 Lindner U, Hilgendorff A, Frey G, Gortner L (2008) Drug utilisation in very preterm infants: any changes during the past decade? *Klin Padiatr* 220 (4): 238-242.
 - 27 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 354 (20): 2112-2121.
 - 28 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W (2007) Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 357 (19): 1893-1902.
 - 29 Poets CF (2013) What are the main research findings during the last 5 years that have changed my approach to clinical practice? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 98: 89-92.
 - 30 Nassi N DM, Agostiniani S, Lombardi E, Favilli S, Donzelli GP (2010) Sildenafil as first line therapy in pulmonary persistent hypertension of the newborn? *J Matern Fetal Neonatal Med Suppl* 3: 104-105.
 - 31 Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry B, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M (2012) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in

- Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Perspective. *Circulation* 125 (2): 324-334.
- 32 Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, Krishnan U, Kulik T, Mullen M, Wessel DL, Steinhorn R, Adatia I, Hanna B (2012) Implications of the FDA Warning Against the Use of Sildenafil for the Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 187 (6): 572-575.
- 33 Davis JM, Connor EM, Wood AJJ (2012) The Need for Rigorous Evidence on Medication Use in Preterm Infants Is It Time for a Neonatal Rule? Medication Use in Preterm Infants. *JAMA* 308 (14): 1435-1436.
- 34 Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E (2003) Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposal for a simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol* 23 (8): 635-639.
- 35 Hagen I, Øymar K (2009) Pharmacological differences between once daily and twice daily gentamicin dosage in newborns with suspected sepsis. *Pharm World Sci* 31 (1): 18-23.
- 36 Ward RM, Benitz WE, Benjamin Jr D, Blackmon L, Giacoia GP, Hudak M, Lasky T, Rodriguez W, Selen A (2006) Criteria supporting the study of drugs in the newborn. *Clin Ther* 28 (9): 1385-1398.
- 37 Nunn T WJ (2005) Lack of pediatric drug formulations. *Br J Clin Pharmacol* 59 (6): 674-676.
- 38 Tan E, Cranswick NE, Rayner CR, Chapman CB (2003) Dosing information for paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"? *Med J Aust* 179 (4): 195-198.
- 39 Costa PQ, Rey LC, Coelho HLL (2009) Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 85 (3): 229-235.
- 40 Nahata MC (1999) Lack of Pediatric Drug Formulations. *Pediatrics* 104: 607-609.
- 41 Nahata MC (2008) Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther* 30 (11): 2112-2119

Tabela 1 - Características perinatais, demográficas, clínicas e farmacoterápicas dos 187 neonatos estudados

DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS		VALORES
Via do Parto	[n (%)]	
Vaginal		73(39,0)
Cesariana		106(56,7)
Fórceps		8(4,3)
Idade Gestacional em semanas	[mediana (intervalo interquartil)]	36,6(33,9-38,3)
24 - 27	[n (%)]	4(2,1)
28 - 30	[n (%)]	14(7,5)
31 - 33	[n (%)]	30(16,0)
34 - 36	[n (%)]	52(27,8)
> que 37 (a termo)	[n (%)]	87(46,5)
pré-termo		
Apgar	[mediana (intervalo interquartil)]	
Minuto 1		8,0(6,0- 9,0)
Minuto 5		9,0(8,0 – 9,0)
Sexo	[masculino (%)]	108(57,8)
Peso ao Nascer	[mediana (intervalo interquartil)]	2410(1870-3105)
> ou = 2500g	[n (%)]	85(45,5)
2499 - 1500g	[n (%)]	79(42,2)
1499 - 1000g	[n (%)]	17(9,1)
< 1000g	[n (%)]	6(3,2)
Tempo em ventilação mecânica (dias)	[mediana (intervalo interquartil)]	3,9(0,0-2,0)
Tempo de Internação (dias)	[média (desvio padrão)]	20,6(22,3)
Evolução	[óbito (%)]	14(7,5)
Diagnóstico [n (%)]		
Transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento		60(32,1)
Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal		47(25,1)
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas		41(21,9)
Outros transtornos originados no período perinatal		12(6,4)
Algumas doenças infecciosas e parasitárias		6(3,2)
Outros com frequência <6%		21(11,3)
Farmacoterapia		
Número de fármacos		102
Número de medicamentos		127
Número de medicamentos por pacientes	[média(desvio padrão)]	6,35(7,77)

Tabela 2 – Frequência das variáveis clínicas, perinatais e farmacoterápicas de acordo com a idade gestacional dos 187 neonatos estudados

Variável	Idade gestacional (semanas)					Total	
	24 a 27	28 a 30	31 a 33	34 a 36	> = 37		
Número de recém- nascidos	4	14	30	52	87	187	
Peso ao Nascer	Média	788,8	1271,4	1818,8	2345,6	3046,4	2473,4
	D.P	66,5	326,5	339,1	554,2	632,3	831,6
	IQR	72,5	375,00	400,00	557,0	927,5	1235,0
Tempo de internação	Média	56,0	48,3	20,6	18,9	15,4	20,6
	D.P	51,7	18,9	10,4	21,7	19,9	22,3
	IQR	85,0	28,0	13,0	16,5	13,0	21,0
Média do número de medicamentos / pacientes	18,5	13,3	4,7	6,9	4,9	6,4	
Porcentagem de RN que utilizaram medicamentos	100,0	100,0	93,3	80,0	74,7	83,9	
Porcentagem de óbito	50,0%	14,0%	7,0%	12,0%	2,0%	7,5%	

Tabela 3 – Porcentagem de exposição (%) aos medicamentos mais frequentemente prescritos segundo a idade gestacional

Medicamentos para Idade gestacional = 24 - 27 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 28 - 30 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 31 - 33 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 34 - 36 semanas			Medicamentos para Idade gestacional ≥ 37 semanas		
n = 4		Nº Incidência	n = 14		Nº Incidência	n = 30		Nº Incidência	n = 52		Nº Incidência	n = 87		Nº Incidência
EPINEFRINA	4	100,0	FENTANILA	13	92,9	POLIVITAMINAS	26	86,7	POLIVITAMINAS	38	73,1	GENTAMICINA	35	40,2
FENTANILA	4	100,0	POLIVITAMINAS	13	92,9	FENTANILA	12	40,0	OXIDO ZINCO A E D*	21	40,4	AMPICILINA	28	32,2
SURFACTANTE	4	100,0	GENTAMICINA	12	85,7	GENTAMICINA	11	36,7	FENTANILA	20	38,5	OXIDO ZINCO A e D*	26	29,9
AMPICILINA	3	75,0	SULFATO ferroso	12	85,7	AMPICILINA	10	33,3	MIDAZOLAM	19	36,5	POLIVITAMINAS	20	23,0
FENOBARBITAL	3	75,0	MIDAZOLAM	11	78,6	CAFEINA ANIDRA	10	33,3	GENTAMICINA	17	32,7	DIPIRONA	17	19,5
FITOMENADIONA	3	75,0	AMPICILINA	10	71,4	MIDAZOLAM	10	33,3	AMPICILINA	15	28,8	FENTANILA	17	19,5
GENTAMICINA	3	75,0	AMINOFILINA	7	50,0	SULFATO ferroso	9	30	DIPIRONA	10	19,2	MIDAZOLAM	17	19,5
MIDAZOLAM	3	75,0	VANCOMICINA	7	50,0	OXIDO ZINCO A e D*	8	26,7	DOBUTAMINA	8	15,4	CEFAZOLINA	15	17,2
POLIVITAMINAS	3	75,0	CAFEINA ANIDRA	6	42,9	SURFACTANTE	8	26,7	FITOMENADIONA	8	15,4	PARACETAMOL	14	16,1
CAFEINA ANIDRA	2	50,0	DIPIRONA	6	42,9	AMINOFILINA	6	20,0	SULFATO FERROSO	8	15,4	CEFADROXILA	12	13,8
DEXAMETASONA	2	50,0	FITOMENADIONA	6	42,9	DIPIRONA	3	10,0	VANCOMICINA	8	15,4	EPINEFRINA	12	13,8
DOBUTAMINA	2	50,0	SURFACTANTE	6	42,9	FITOMENADIONA	3	10,0	NISTATINA	7	13,5	FENOBARBITAL	11	12,6
DOPAMINA	2	50,0	OXIDO ZINCO A e D*	5	35,7	VANCOMICINA	3	10,0	AMICACINA	6	11,5	VANCOMICINA	11	12,6
FUROSEMIDA	2	50,0	CEFOTAXIMA	4	28,6	DIMETICONA	2	6,7	DOPAMINA	6	11,5	DEXAMETASONA	9	10,3
SULFATO FERROSO	2	50,0	DIMETICONA	4	28,6	NISTATINA	2	6,7	EPINEFRINA	6	11,5	FITOMENADIONA	8	9,2
VANCOMICINA	2	50,0	FUROSEMIDA.	4	28,6	AMICACINA	1	3,3	FUROSEMIDA	6	11,5	SULFATO FERROSO	8	9,2
AMICACINA	1	25,0	ANFOTERICINA B	3	21,4	CEFOTAXIMA	1	3,3	SURFACTANTE	6	11,5	NISTATINA	7	8,0
ANFOTERICINA B	1	25,0	CEFEPIMA	3	21,4	EPINEFRINA	1	3,3	DEXTROCETAMINA	5	9,6	ROCURONIO	7	8,0
ATROPINA	1	25,0	DOBUTAMINA	3	21,4	FENILEFRINA	1	3,3	ROCURONIO	5	9,6	AMICACINA	6	6,9
CEFADROXILA	1	25,0	MEROPENEM	3	21,4	FUROSEMIDA	1	3,3	CEFADROXILA	4	7,7	CEFOTAXIMA	4	4,6
CEFAZOLINA	1	25,0	PARACETAMOL	3	21,4	HIPROMELOSE+ DEXTRANO	1	3,3	CEFAZOLINA	4	7,7	DEXTROCETAMINA	4	4,6
CEFEPIMA	1	25,0	AMICACINA	2	14,3	INDOMETACINA SOLUÇÃO ORAL	1	3,3	CEFOTAXIMA	4	7,7	DOPAMINA	4	4,6
CEFOTAXIMA	1	25,0	CLINDAMICINA	2	14,3	LIDOCAINA 1%	1	3,3	DEXAMETASONA	4	7,7	FUROSEMIDA	4	4,6
DIPIRONA	1	25,0	DOPAMINA	2	14,3	METADONA	1	3,3	PANCURONIO	4	7,7	GLICEROL	4	4,6
GLICEROL	1	25,0	GLICEROL	2	14,3	OXACILINA	1	3,3	PARACETAMOL	4	7,7	LIDOCAINA 1%	4	4,6
HIDRATO DE CLORAL	1	25,0	METADONA	2	14,3	PARACETAMOL	1	3,3	FENOBARBITAL	3	5,8	MEROPENEM	4	4,6
HIDROCLOROTIAZIDA	1	25,0	ALBUMINA	1	7,1	ROCURONIO	1	3,3	GLICEROL	3	5,8	METRONIDAZOL	3	3,4
HIDROCORTISONA	1	25,0	BENZILPENICILINA	1	7,1	TROPICAMIDA	1	3,3	HIDROCLOROTIAZIDA	3	5,8			
			POTASSICA	1	7,1									
			CAPTOPRIL	1	7,1									

* Óxido de zinco + vitamina A e D

Tabela 4 – Análise univariada das variáveis clínicas, demográficas e perinatais associadas à utilização de medicamentos pelos 187 neonatos estudados

Variáveis	Fatores	Uso de Medicamentos						P-Valor	O. R. ¹	I.C. ² 95%	
		Não		Sim		Total				L.I. ³	L.S. ⁴
Sexo	Masculino	19	18,0%	89	82,0%	108	100,0%	0,635 ⁵	1,00	0,59	2,96
	Feminino	11	14,0%	68	86,0%	79	100,0%				
	Total	30	16,0%	157	84,0%	187	100,0%				
Óbito	Não	30	17,0%	143	83,0%	173	100,0%	0,131 ⁶	1,00	0,35	106,1
	Sim	0	0,0%	14	100,0	14	100,0%				
	Total	30	16,0%	157	84,0%	187	100,0%				
Idade Gestacional	> que 37 semanas	22	25,0%	65	75,0%	87	100,0%	0,001 ⁵	1,00	1,63	9,284
	< que 37 semanas	8	8,0%	92	92,0%	100	100,0%				
	Total	30	16,0%	157	84,0%	187	100,0%				
Peso ao Nascer	Sem Baixo Peso	19	22,0%	66	78,0%	85	100,0%	0,032 ⁵	1,00	1,06	5,339
	Com Baixo Peso	11	11,0%	91	89,0%	102	100,0%				
	Total	30	16,0%	157	84,0%	187	100,0%				
Via do Parto	Vaginal	18	25,0%	55	75,0%	73	100,0%	0,002 ⁷	1,00	1,46	8,00
	Cesariana	9	9,0%	97	92,0%	106	100,0%				
	Fórceps	3	38,0%	5	63,0%	8	100,0%				
	Total	30	16,0%	157	84,0%	187	100,0%				

Legenda: 1- Razão de chance; 2- Intervalo de confiança; 3- Limite inferior; 4- Limite superior
5- Teste de qui-quadrado com correção de Yates; 6- Teste exato de Fischer; 7- Teste de qui-quadrado

Tabela 5 – Fatores que influenciaram o número de medicamentos utilizados pelos 187 neonatos

Variáveis		Beta ¹	E. P. ²	P-Valor	Exp ³ (Beta)
Sexo	Intercepto	1,728	0,122	0,000	5,629
	Sexo = Feminino	0,264	0,175	0,134	1,302
Idade Gestacional	Intercepto	2,918	0,345	0,000	18,501
	Idade Gestacional = 28 - 30 semanas	-0,331	0,408	0,418	0,718
	Idade Gestacional = 31 - 33 semanas	-1,363	0,425	0,002	0,256
	Idade Gestacional = 34 - 36 semanas	-0,991	0,379	0,010	0,371
	Idade Gestacional = Maior que 37 semanas	-1,325	0,373	0,001	0,266
Peso ao Nascer	Intercepto	1,802	0,132	0,000	6,059
	Peso ao Nascer = 2499 - 1500 g	-0,192	0,201	0,341	0,825
	Peso ao Nascer = 1500 - 1000 g	0,507	0,265	0,058	1,660
	Peso ao Nascer = < 1000 g	1,070	0,321	0,001	2,916
Tempo de Internação	Intercepto	1,123	0,086	0,000	3,073
	Tempo de Internação	0,024	0,002	0,000	1,025
Evolução	Intercepto	1,925	0,108	0,000	6,852
	Evolução = Óbito	0,900	0,219	0,000	2,460
	Evolução = Transferência	-0,747	0,228	0,001	0,474
Via do Parto	Intercepto	1,544	0,162	0,000	4,685
	Via do Parto = Cesariana	0,495	0,193	0,011	1,641
	Via do Parto = Fórceps	-0,223	0,569	0,696	0,800
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	Intercepto	1,530	0,076	0,000	4,619
	Tempo Ventilação em Mecânica (dias)	0,039	0,003	0,000	1,040

Legenda: 1- Coeficiente de uma regressão; 2- Erro padrão; 3- Exponencial

5.2 Artigo 2* - Utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* em uma unidade neonatal de um hospital universitário

Adriana Cristina de Souza Gonçalves¹

Adriano Max Moreira Reis²

Ana Carolina Marçal Gusmão³

Maria Cândida Ferrarez Bouzada⁴

¹Farmacêutica do Hospital Infantil João Paulo II e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

²Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

³Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁴Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Correspondência:
Adriana Cristina de Souza Gonçalves
Rua Jésus Machado Gontijo, 26 – Bairro Ouro Preto
Belo Horizonte – Minas Gerais CEP: 31340-010
adriana.csgoncalves@gmail.com

* Artigo a ser submetido ao *The Journal of Pediatrics*

Título: Utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* em uma unidade neonatal de um hospital universitário

Resumo

Objetivos: investigar a utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* em uma na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) e comparar a frequência de utilização de medicamentos *off label*, segundo os registros da agência reguladora de medicamentos do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) e dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA). Métodos: estudo observacional e prospectivo realizado UTIN de um hospital de ensino no período de janeiro a junho de 2012. Os medicamentos prescritos foram coletados dos prontuários médicos. A classificação dos medicamentos quanto aos critérios de aprovação da ANVISA foi baseada no bulário eletrônico e da FDA, através da consulta à base de dados Micromedex® e site da FDA. **Resultados:** com um total de 157 pacientes foram analisados 1187 itens de prescrição de 127 medicamentos, com média de 7,6 medicamentos por paciente. A média da idade gestacional foi 35,4 semanas. Verificou-se que 665 (56,0%) medicamentos foram *off label* (ANVISA) e 592 (49,9%) (FDA); 86 (7,2%) foram *não licenciado* (ANVISA) e 84 (7,1%) *não licenciado* (FDA); 95,5% dos pacientes receberam pelo menos um medicamento *off label* ANVISA e 72,0% um medicamento *off label* FDA. Houve diferença estatisticamente significativa entre o uso *off label* ANVISA e FDA. **Conclusões:** A taxa de utilização de medicamentos *off label* na UTIN investigada é alta. Os medicamentos registrados pela FDA apresentam informações mais completas em relação à utilização em neonatologia, em comparação às informações disponíveis para os medicamentos registrados pela ANVISA.

Palavras-chave: neonato, medicamento não licenciado, uso não previsto em bula, unidades de terapia intensiva neonatal, farmacoterapia

Title: Use of *off label* and unlicensed drugs in a neonatal unit in a university hospital

Abstract

Objectives: To investigate the use of *off label* and unlicensed drugs in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and compare the frequency of *off label* use drug use according to the regulating agencies in Brazil (ANVISA) and United States (FDA). **Method:** A prospective observational study conducted in NICU from January and June to 2012. All prescribed drugs were collected from medical records. The classification of drugs of the approval criteria from ANVISA was based on the electronic package insert and the FDA by consulting the Micromedex database and the FDA website. **Results:** a total of 157 patients was included and 1187 items were prescribed of 127 different drugs, with an average of 7.6 drugs per patient. The mean gestacional age was 35.4 weeks. It was found that 665 (56.0%) the prescribed drugs were *off label* (ANVISA) and 49.9% (FDA); 86 (7.2%) were unlicensed (ANVISA) and 84 (7.1%) FDA, 95.5% of patients received at least one *off label* drug ANVISA and 72.0% a *off label* drug FDA. There was a statistically significant difference between the *off label* use ANVISA and FDA. **Conclusion:** The rate of *off label* drugs in the NICU investigated is high. There is more available information from drugs registered in FDA compared to ANVISA regarding the use in neonatology.

Keys words: infant, newborn; unlicensed drug, *off label* use; Intensive Care Units, Neonatal; drug therapy

Introdução

Para registro de um novo medicamento pelos órgãos reguladores são exigidos os estudos clínicos de fase III que demonstram a segurança, a eficácia e os benefícios da inclusão na terapêutica. Frequentemente, entretanto, os pacientes pediátricos são excluídos desses ensaios clínicos seja em razão dos aspectos éticos e metodológicos que limitam a realização de pesquisa clínica em crianças a um número reduzido de especialistas em farmacologia pediátrica, seja por causa das dificuldades no desenvolvimento de formulações pediátricas, seja, também, por causa do baixo retorno financeiro para a indústria farmacêutica[1, 2].

A ausência de participação de crianças em pesquisa clínica fica mais evidente, quando se verificam investigações sobre o uso de medicamentos em neonatos. Estima-se que, na maioria dos medicamentos utilizados em neonatologia, especialmente em prematuros, há poucas evidências sobre a sua segurança e a sua eficácia. Além disso, verificou-se que mais de 90,0% dos medicamentos não foram aprovados pela *Food and Drug Administration*[3].

Esse cenário leva ao uso *off label* de medicamentos que consiste na utilização de medicamentos, seja para indicação, seja para dose, ou para faixa etária ou para via de administração diferentes daquilo que consta na bula registrada na agência reguladora de medicamentos[4, 5]. Outra prática também comum é o uso de medicamentos *não licenciado* que engloba várias situações de utilização de medicamentos, tais como: modificação da forma farmacêutica de medicamentos registrados no órgão sanitário; medicamento manipulado empregando-se para isso insumos farmacêuticos e excipientes; emprego direto da substância química pura como medicamento, medicamento não registrado no país, mas disponível por meio de importação[5, 6].

Revisões sistemáticas de estudos de utilização de medicamentos em crianças demonstraram que as taxas de medicamentos *não licenciado* ou *off label* em enfermarias pediátricas variaram de 16,0% a 62,0%. Foi relatado, também, que a frequência do uso de medicamentos *não licenciado* ou *off label* foi maior em unidades neonatais do que em unidades pediátricas[7]. A porcentagem de pacientes

neonatos, que foram expostos, pelo menos, a um medicamento *off label* ou *não licenciado*, variou de 70,0% a 97,0% em estudos publicados em diferentes países[5, 6, 8, 9].

No Brasil, o único artigo publicado de uso *off label* e *não licenciado* que contempla a farmacoepidemiologia em neonatologia, que contempla a farmacoepidemiologia, evidenciou uma alta prevalência de utilização e associação com os valores elevados do escore de gravidade *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System*. Foi registrado o uso *off label*, considerando-se apenas as diretrizes do registro do medicamento adotado pela FDA[4].

Nesse sentido, este estudo investigou a utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* em uma unidade neonatal de cuidados intensivos e comparou a frequência de utilização de medicamentos *off label* segundo os registros da agência reguladora de medicamentos do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) e dos Estados Unidos da América (FDA).

Metodologia

Participantes e métodos

Delineamento do estudo

Este estudo prospectivo foi desenvolvido na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP) de um hospital de ensino no Brasil, no período de Janeiro a Junho de 2012, com o acompanhamento do paciente por todo o período de internação. A unidade investigada, de nível terciário, é referência para recém-nascidos de gestantes de alto risco.

A realização do estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados na UNCP no período da pesquisa, com tempo de internação superior a 24 horas, que fizeram uso de pelo menos um medicamento durante toda a internação e cujos pais e/ou responsáveis assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados

As informações perinatais e demográficas dos pacientes foram coletadas das anotações registradas pelos médicos ou enfermeiros nos prontuários.

Os recém-nascidos foram classificados, segundo a idade gestacional (IG) em pré-termo (< 37 semanas) e a termo (\geq 37 semanas). O grupo pré-termo foi subdividido em: pré-termo extremo (IG < 28 semanas); muito pré-termo (IG entre 28-30 semanas); pré-termo tardio (IG entre 31-33 semanas) e pré-termo (IG entre 34-36 semanas)[5]. A variável peso foi categorizada em não baixo peso ao nascer (\geq 2500g) e em baixo peso ao nascer (\leq 2499g). O grupo baixo peso foi subdividido em baixo peso (2499-1500g); muito baixo peso (1499 a 1000g) e extremo baixo peso (<1000g)[10].

Foram computados todos os medicamentos prescritos. Foram excluídos da coleta as prescrições de soluções de cloreto de sódio 0,9% e glicose 5%, hemoderivados (exceto albumina), heparina para permeabilização dos acessos venosos, vacinas, fitomenadiona e nitrato de prata 1% colírio (prescritos no momento do nascimento para profilaxia), nutrição parenteral, oxigênio e eletrólitos (gliconato de cálcio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio)[9, 11]. Para cada medicamento, coletou-se a apresentação, a dose, a posologia e a via de administração.

Os medicamentos foram classificados segundo os níveis 1 (grupo anatômico) e 3 (subgrupo farmacológico) do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*[12]. Também foram classificados em três classes: (a) *aprovados*: a classe incluiu todos os medicamentos prescritos, aprovados para uso em pacientes pediátricos; (b) *não licenciado*: a classe incluiu medicamentos sem registro no Brasil ou nos EUA e manipulados a partir da matéria-prima; medicamentos com registro e manipulados para se adequarem ao paciente pediátrico e medicamentos importados[5, 6]; (c) *off label*: a classe incluiu medicamentos que foram utilizados fora das recomendações de indicação, de dose, de via de administração e/ou de idade descritas no registro do produto nos órgãos reguladores ANVISA e FDA[5, 8, 11, 13]. A classificação dos medicamentos segundo os critérios da FDA foi realizada com fins de comparação dos resultados com um órgão internacional. Todos os medicamentos foram analisados por dois farmacêuticos, e em caso de divergências, foi solicitada avaliação de um neonatologista.

As duas classes de *off label* e de *não licenciado*, segundo o registro no Brasil, se baseiam nas informações contidas na bula de cada medicamento, acessada por meio de consulta no Bulário Eletrônico da ANVISA, órgão responsável pela regulamentação de medicamentos no país[14]. Para os medicamentos que não possuíam a bula disponível no Bulário Eletrônico, foram utilizadas as bulas dos fabricantes dos medicamentos em uso no hospital investigado no período de realização do estudo. A classificação dos medicamentos segundo o FDA foi realizada através da consulta à base de dados DrugDex da Micromedex®[15]. O Micromedex fornece informações sobre o registro e indicações aprovadas pelo FDA e essa classificação é empregada em investigações para avaliação de prescrição *off*

label de medicamentos[16]. Consultou-se, também, o endereço eletrônico www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda para verificar os medicamentos registrados nos EUA.

Análise estatística

Calculou-se o tamanho amostral utilizando-se o método para estimação de proporções para populações infinitas, uma vez que não seria possível estimar o número de pacientes a serem internados no período. Para possibilitar o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado como taxa de exposição a medicamentos 90,0%, considerando-se os estudos de utilização de medicamentos em neonatologia já publicados anteriormente[5, 13, 17]. Para estimar a taxa de exposição dos medicamentos de interesse, uma amostra com um número igual a 138 pacientes foi considerada suficiente, garantindo uma margem de erro igual ou menor que 5% ao nível de 5% de significância.

A análise descritiva dos dados foi realizada, determinando-se as frequências e as porcentagens para as variáveis categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e as de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil) para as quantitativas. Para a comparação entre variável categórica e variável quantitativa foi utilizado o teste de Mann-Whitney. O teste de qui-quadrado e o teste exato de Fischer foram utilizados para comparação das variáveis categóricas. Utilizou-se um nível de significância de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas empregando o *software* R, versão 2.15.1.

Resultados

Parâmetros descritivos dos pacientes

Um total de 157 neonatos, sendo 89 (56,7%) do sexo masculino, foi incluído no estudo. A média da idade gestacional foi 35,4 semanas (mínimo=25, máximo=41). O valor médio do peso ao nascer foi de 2.398,1 gramas (mínimo= 685,0, máximo=4950,0). Um total de 88 pacientes (56,0%) eram pré-termo; 65 (41,5%) eram neonatos a termo e 4 (2,5%) eram recém-nascidos prematuros extremos. O número de pacientes que nasceu com baixo peso foi de 91 (57,9%), sendo que 68 (43,3%) dos pacientes pesavam entre 2499-1500g; 17 (10,8%) nasceram com peso entre 1499-1000g; 6 (3,8%) com peso < 1000 g. Os diagnósticos de admissão mais frequentes, agrupados segundo os três caracteres do CID 10, foram os transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento fetal com 53 casos (33,8%), as malformações congênitas com 40 (25,5%) e os transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal com 33 (21,0%). Estas e outras características estão descritas na Tabela 1.

Prescrições de medicamentos

Foi registrado um total de 1187 itens de prescrição que correspondeu a 127 medicamentos e 102 fármacos diferentes. A média do número de medicamentos prescritos por paciente foi 7,6 (mínimo=1, máximo= 40).

De acordo com a classificação ATC nível 1, os medicamentos do grupo N, sistema nervoso, e os do grupo J, anti-infecciosos para uso sistêmico, foram os mais prescritos, seguidos pelos medicamentos do grupo A, metabolismo e trato alimentar, com 356 (30,0%), 292 (24,6%) e 157 (13,2%) medicamentos, respectivamente. Conforme a classificação ATC nível 5, o medicamento mais prescrito do total de itens de prescrição foi o fentanil (9,3%), seguido de polivitaminas gotas (8,4%) e de gentamicina (7,9%).

Prescrição de *off label* de acordo com a ANVISA

A frequência de medicamentos *off label* correspondeu a 665 itens (56,0%) dos itens

prescritos segundo o registro do medicamento na ANVISA. De todos os pacientes internados, 150 (95,5%) receberam pelo menos 1 medicamento *off label*. Dentre os pacientes prematuros extremos e muito pré-termo, este valor foi de 100,0% para uso de *off label* para os dois grupos. Nas demais faixas de idade gestacional, a proporção de *off label* variou de 93,8% a 96,4%.

Na Tabela 2, verifica-se que em todos os estratos de idade gestacional envolvendo prematuros o fentanil e as polivitaminas foram os medicamentos *off label* mais frequentes. Destaca-se, também, a frequência de *off label* para midazolam, gentamicina, dipirona, dopamina e aminofilina.

Entre os 665 medicamentos *off label* ANVISA, verificou-se que dose foi a categoria de *off label* mais frequente (99,5%), seguida por indicação (39,1%), por via de administração (37,9%) e por idade (35,3%). Um mesmo medicamento pode ter sido classificado em mais de uma categoria de *off label*. Os medicamentos polivitaminas, gentamicina, midazolam, vancomicina, furosemida, cefadroxil, aminofilina, sulfato ferroso, amicacina e cefazolina foram os que tiveram maior percentual de classificação como *off label* exclusivamente para dose. Os medicamentos anfortericina B, atracúrio, dipirona, dopamina, fentanil, meropenem, morfina, nistatina, omeprazol, ranitidina parenteral e zidovudina foram os que apresentaram, em 100% de todas as prescrições, classificação como *off label* para todos os tipos (indicação, dose, via de administração e idade).

Prescrição de *off label* de acordo com a FDA

Um total de 592 (49,9%) de todos os itens prescritos foram *off label*, segundo o registro na FDA. De todos os pacientes, 113 (72,0%) receberam pelo menos 1 medicamento *off label*. Entre os pacientes prematuros extremos e os muito pré-termo, esse percentual foi de 100,0% e de 92,9%, respectivamente. Nas demais faixas de idade gestacional, a proporção de *off label* FDA variou de 63,0% a 73,8%. Na Tabela 3, verifica-se que em todos os estratos de idade gestacional o fentanil e midazolam foram os medicamentos *off label* FDA mais frequentes. Destaca-se também a frequência de *off label* para fenobarbital, gentamicina, ampicilina, aminofilina, dobutamina e cefazolina.

A categoria de *off label* FDA mais frequente também foi para dose, contando com 99,3% dos medicamentos. Para indicação, via de administração e idade, o percentual foi, respectivamente, de 57,6%, 53,7%, 57,3%. Os medicamentos atracúrio, dobutamina, dopamina, fentanil, fenobarbital, indometacina, lorazepam, metadona, metronidazol, omeprazol, paracetamol e rocurônio foram classificados como *off label* em todas as categorias em 100% de todas as prescrições. Os seguintes medicamentos foram *off label* de dose em 100% das prescrições: aminofilina, dimeticona, cefadroxil e espironolactona.

Medicamento *não licenciado* ANVISA e FDA

O número de medicamentos *não licenciado* utilizados foi 86 (7,2%) pela classificação ANVISA e 84 (7,1%) pela FDA. Porém, para esse número de medicamentos *não licenciado* pela FDA, está sendo considerado a dipirona que contou com 44 prescrições. Considerando-se este valor sem a dipirona, o número de *não licenciado* é de 40 (3,4%) pela FDA. A tabela 4 mostra que cafeína anidra foi o medicamento *não licenciado* ANVISA mais frequente e foi utilizado em todas as faixas de idade gestacional. Outros medicamentos utilizados com frequência foram alprostadil, captopril suspensão oral, espironolactona solução oral, furosemida solução oral, hidroclorotiazida solução oral, indometacina solução oral, lorazepam solução oral, sildenafil solução oral e comprimido e metadona solução oral e comprimido.

Com relação ao FDA, verificou-se que os seguintes medicamentos foram os *não licenciado* mais frequentes: captopril solução oral, dipirona, hidroclorotiazida solução oral, espironolactona solução oral e metadona comprimido.

De todos os pacientes, 30,6% receberam pelo menos um medicamento *não licenciado* ANVISA e 12,7% pelo menos um medicamento *não licenciado* FDA.

Comparação entre *off label* ANVISA e FDA

A proporção de medicamentos *off label* ANVISA (56,0%) foi significativamente maior que a proporção de medicamentos *off label* FDA (49,9%) utilizados (p-valor=0,002). Além disso, a proporção de pacientes que utilizaram medicamentos *off label* ANVISA

(95,5%) também foi significativamente maior que a proporção de pacientes que utilizaram *off label* FDA (72,0%) (p-valor < 0,001).

A figura 1 mostra que os medicamentos dos grupos ATC Nível 1: sistema nervoso, antiinfeciosos de uso sistêmico e sistema músculo-esquelético apresentaram frequência de *off label* semelhante entre a ANVISA e o FDA. A categoria não classificado correspondente ao medicamento sildenafil que, segundo os critérios deste estudo, foi classificado como *off label* FDA e *não licenciado* ANVISA, devido à transformação da forma farmacêutica para adequação ao paciente neonato. Esse medicamento não apresenta classificação ATC para hipertensão pulmonar, indicação para a qual foi utilizado neste estudo.

A comparação entre o uso de *off label* nas diferentes faixas etárias não evidenciou diferença estatisticamente significativa tanto para *off label* ANVISA (p-valor=0,85) como para *off label* FDA (p-valor=0,15).

Entre os antimicrobianos de uso sistêmico, grupo J, os medicamentos cefepima, meropenem e anfotericina B foram classificados como *off label* para todas as categorias segundo a ANVISA, pois havia a informação de dose somente para crianças acima de 1 mês de idade ou havia a informação de que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças. Os antimicrobianos que mais contribuíram na categoria de *off label* de dose foram: metronidazol (4/4), gentamicina (71/78), vancomicina (23/31), amicacina (11/16), cefazolina (11/20) e nistatina suspensão (6/13).

Os seguintes medicamentos do grupo J foram classificados como *off label* segundo a FDA para todas as categorias, devido à presença de informação de dose somente para crianças com mais de 1 mês de idade: cefazolina, cefepima, meropenem e anfotericina B. Já a cefotaxima, a ceftazidima, a amicacina, a gentamicina, a ampicilina, a oxacilina e a benzilpenicilina foram classificados como *aprovado*, por haver informação de dose para neonatos e/ou prematuros. O cefadroxil foi classificado como *off label* na categoria dose para todas as prescrições (17/17). Os seguintes antimicrobianos foram os principais *off label* de dose: amicacina (6/16), ampicilina (26/66), cefazolina (19/20), gentamicina (26/78), nistatina creme (8/18),

nistatina suspensão (7/13), vancomicina (13/31) e zidovudina (2/3).

Discussão

Este estudo mostra tanto uma alta prevalência de utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado*, segundo os critérios da ANVISA e da FDA, assim como uma relação inversamente proporcional entre o uso desses medicamentos e a idade gestacional dos neonatos internados na unidade de neonatologia investigada. A grande frequência de utilização de medicamentos *off label* e a sua presença, particularmente, entre neonatos com idade gestacional inferior a 34 semanas estão de acordo com os estudos nacionais e internacionais[1, 4-6, 8, 13, 18, 19]. É importante, entretanto, destacar a dificuldade de se comparar os resultados encontrados com os estudos já publicados, devido aos diferentes conceitos adotados para medicamento *off label* e *não licenciado* nos diversos trabalhos. Outro aspecto que compromete a comparação são as diferentes fontes de informação empregadas para classificar os medicamentos.

O termo medicamento *off label* apresenta várias definições na literatura e pode, inclusive, ser considerado intercambiável com medicamento *não licenciado*. Alguns pesquisadores reconhecem apenas os medicamentos *off label* e incluem os *não licenciado* dentro dos critérios de classificação de *off label*[20-23]. Nesse 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. A classificação dos medicamentos, com a adoção dos dois termos, propicia um melhor dimensionamento do problema, especialmente em uma investigação desenvolvida no âmbito hospitalar e com uma faixa etária que apresenta especificidades farmacoterápicas, como a dos neonatos.

Um aspecto metodológico inovador do estudo é a determinação do uso *off label* segundo as informações relativas ao registro do medicamento na ANVISA e na FDA. A diferença estatisticamente significativa detectada entre a porcentagem de pacientes que utilizaram *off label* ANVISA e *off label* FDA reflete os critérios de licenciamento de medicamentos e a qualidade da informação fornecida nas bulas dos medicamentos registrados pelas agências reguladoras. A maior proporção de *off label* ANVISA sugere que a FDA disponibiliza mais informações farmacoterápicas e adota critérios para registro dos medicamentos e para elaboração das bulas que

contemplam as particularidades da neonatologia, e apresentam informações sobre doses específicas para a faixa etária neonatal e não apenas informações sobre dose pediátrica, geral, como acontece, frequentemente, nas bulas autorizadas pela ANVISA. Verifica-se que os medicamentos prescritos *off label*, segundo a FDA, apresentaram uma porcentagem de *off label* para indicação, para via de administração e para idade, maior do que aquela de *off label*, segundo a ANVISA. É necessário, pois, que a ANVISA empreenda uma revisão geral das bulas, para fornecer dados mais claros e definidos, em relação à dose neonatal.

Tais discrepâncias de informações sobre utilização de medicamentos em neonatologia, entre a ANVISA e a FDA, identificadas neste estudo, permitem indagar se a alta taxa de uso *off label* em neonatos é reflexo da falta de estudos com essa faixa etária ou se os resultados dos poucos estudos já realizados não estão se refletindo no registro dos medicamentos e na qualidade das informações disponibilizadas nas bulas. Provavelmente é uma combinação das duas hipóteses. Essa afirmativa é fundamentada nas evidências de disponibilidade de informações clínicas e de informações sobre esquemas posológicos para fármacos como ampicilina, gentamicina, vancomicina, morfina, e que não estão incorporadas às bulas dos medicamentos[8, 24-26].

A porcentagem de medicamentos *não licenciado* segundo ANVISA (7,2%) reflete o problema da falta de interesse da indústria farmacêutica para a produção de medicamentos de uso pediátrico. Medicamentos com evidências de impacto no cuidado neonatal como cafeína, indometacina e alprostadil não são comercializados no Brasil, em formas farmacêuticas adequadas para uso neonatal. Os interesses mercadológicos ficam evidentes com fatos como, por exemplo, a retirada, nos últimos anos, do mercado nacional das formulações líquidas de uso oral de fenitoína e furosemida. O uso de medicamentos *não licenciado* é um indicador da necessidade, no mercado farmacêutico do país, de formulações orais adequadas ao paciente neonato. A transformação de medicamentos sólidos de uso oral, pela equipe de enfermagem, para viabilizar a administração pode implicar na inexatidão da dose e no comprometimento da estabilidade do fármaco. A associação entre erros de medicamentos e uso de medicamentos *não licenciado* é descrita na literatura[8, 27].

Diante desse cenário, a implementação no Brasil de medidas equivalentes às ações internacionais desenvolvidas pela FDA (*Best Pharmaceutical for Children Act*), pela *World Health Organization (Make Medicines Child Size and WHO Model List of Essential Medicines for children)* e pela *European Medication Agency (European Union's Pediatric Regulation)* tornam-se necessárias para aumentar a disponibilidade de medicamentos seguros, efetivos e de qualidade para crianças[3, 28]. Essas ações devem estar inseridas no contexto da Política Nacional de Atenção à Saúde da Criança e com ações direcionadas à agência reguladora de medicamentos, à indústria farmacêutica, aos pesquisadores da academia e aos órgãos responsáveis pela padronização e pela aquisição de medicamentos para o sistema de saúde.

Para maior compreensão do processo de utilização de medicamentos *off label* e *não licenciado* é essencial uma análise das características farmacoterápicas dos medicamentos incluídos nestas categorias. Entre os fármacos que atuam no sistema nervoso, destacou-se o uso *off label* de anestésicos e analgésicos (classificação ATC nível 3). Os medicamentos dextrocetamina, fentanil, sulfentanil e tramadol foram classificados como *off label* (para indicação, dose, via de administração e idade) para todas as prescrições, pois não dispunham de informação, para uso em neonatos e prematuros, tanto por parte da ANVISA, como por parte da FDA. A morfina para uso parenteral foi classificada como *off label* pela ANVISA em todas as prescrições e a morfina para uso oral foi classificada como *off label* pela FDA em todas as prescrições. Neste caso específico, fica evidente a discrepância de informações existentes, quando se comparam duas fontes diferentes. Smith et al (2013), também identificaram que o uso *off label* de medicamentos é uma realidade nos Estados Unidos na assistência a crianças submetidas à anestesia e à sedação[16]. Os autores reconhecem os desafios da pesquisa clínica com medicamentos em crianças e seus dilemas éticos e legais, mas ressaltam que, neste contexto clínico, usar *off label* é uma prática mais aceitável que privar o neonato de um medicamento necessário. Eles destacam que o uso *off label* deve ser fundamentado em diretrizes clínico-assistenciais disponíveis na literatura e insistem na importância de o médico conhecer os medicamentos que prescreve. Em um investigação desenvolvida na Europa, os autores relataram 100,0% de uso *off label* para medicamentos desses grupos terapêuticos, pois não foi encontrada nenhuma

informação para uso em neonato/prematuro, sobre os analgésicos e anestésicos utilizados[5].

O manejo inadequado da dor, nos primeiros dias de vida do recém-nascido, pode comprometer o desenvolvimento neurológico e alterar o limiar de dor, o comportamento relacionado à dor e ao estresse e às respostas fisiológicas[5, 25]. Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos importantes, relacionados à sedação e à analgesia, em neonatologia, necessitam de mais investigações[25]. Os autores enfatizam que para garantir uma exposição adequada e efetiva, ou seja, que evite a superexposição aos sedativos e analgésicos é prioritário o delineamento de pesquisas para otimização da dose nessa faixa etária e o desenvolvimento de instrumentos para determinar a dor.

A dipirona foi o segundo analgésico mais frequentemente utilizado em nosso estudo e isso foi verificado no estudo alemão[5]. Porém, nos EUA e em muitos outros países este medicamento não é comercializado por causa da capacidade de causar agranulocitose e anemia aplástica. Devido ao fato de esse medicamento não ser comercializado nos EUA, não há informação disponível sobre o seu uso pela FDA. Em nosso estudo, este medicamento foi classificado como *off label* pela ANVISA, para todas as prescrições e como *não licenciado* pela FDA. Conforme a informação do registro do produto pela ANVISA, há indicação para uso desse medicamento somente para crianças acima de 3 meses e por via oral.

A sepse neonatal bacteriana é a principal causa de mortalidade e morbidade nos diferentes estratos etários, o que explica a ampla utilização dos anti-infecciosos de uso sistêmico nos pacientes da unidade investigada. O tratamento, geralmente, é empírico, baseado na história perinatal, e por via parenteral. A associação de ampicilina e um aminoglicosídeo, como a gentamicina, é tradicionalmente considerada como a primeira opção de tratamento, porque pode, teoricamente, cobrir as bactérias mais frequentes que causam sepse neonatal. Alternativas terapêuticas podem ser a associação de uma cefalosporina de terceira geração com um aminoglicosídeo, ou o emprego de vancomicina, se o provável agente infeccioso for estafilococos resistentes à metilicina[26, 29, 30]. Entre os medicamentos prioritários, segundo a OMS, para salvar a vida de crianças e mães constam a

ampicilina, a ceftriaxona, a gentamicina e a benzilpenicilina procaína exatamente devido o emprego na sepse neonatal. Todavia, apesar dessa relevância clínica, esses medicamentos ainda são comercializados com bulas registradas na ANVISA e na FDA sem as informações adequadas e que reflitam os esquemas posológicos incluídos nos protocolos disponíveis na literatura. Investigações com essas classes terapêuticas devem ser priorizadas para se ampliar o conhecimento sobre o uso pediátrico e as evidências sobre a efetividade e a segurança.

O uso *off label* ocorreu praticamente em todas as classes terapêuticas identificadas no estudo. No grupo de fármacos que atuam no aparelho digestivo e no metabolismo (ATC A), a frequência de *off label* é consequência de protocolo da unidade pesquisada, que preconiza a utilização de polivitaminas solução oral durante a internação. Esse medicamento foi *off label* para dose em todas as prescrições. Em uma investigação desenvolvida na França, assim como no presente estudo, a polivitamina e um sal de ferro foram os fármacos da classe ATC A que mais contribuíram para a frequência de *off label*[22].

Os compostos quaternários de amônia (atracúrio e rocurônio), relaxantes neuromusculares de ação periférica, foram os principais determinantes do uso *off label* entre os fármacos que atuam no sistema músculo esquelético (ATC M), tanto na ANVISA como na FDA, devido à falta de definição sobre o uso em neonatos. Essa classe terapêutica, frequentemente prescrita por anestesiológicos é também citada em estudo norte americano que avaliou o uso *off label* em sedação e anestesia e, portanto, necessita de investigação clínica para garantir um uso seguro[16].

O uso *off label* de sildenafil, no tratamento da hipertensão pulmonar do neonato, é assunto controverso na literatura, em função da ausência de estudos clínicos bem delineados que demonstrem a segurança e a efetividade em neonatos, conforme demonstrado em uma revisão sistemática[31]. Em 2012, a FDA publicou um alerta sobre os riscos do uso crônico desse medicamento em pacientes pediátricos, sem, contudo, explicitar diretrizes para a faixa etária neonatal[32]. No presente estudo, esse medicamento foi utilizado somente para um paciente.

Fármacos que atuam no sistema cardiovascular (ATC C) apresentaram maior prevalência *off label* FDA, devido à ausência de indicação de dobutamina e dopamina em neonatos; na prática clínica, todavia, esses fármacos são amplamente empregados em diretrizes clínicas de manejo do choque no recém nascido. Diante desse quadro de ausência de alternativas terapêuticas, é importante que se procure disponibilizar informações adequadas para garantir a prescrição racional em neonatos[4]. A hidroclorotiazida, classificada nesse estudo como *não licenciado* pela ANVISA e pela FDA, é empregada no tratamento da broncodisplasia pulmonar do recém-nascido, mas a falta de conhecimento dos efeitos em longo prazo e a eficácia em contexto clínico, que incluía o emprego da corticoterapia antenatal e do surfactante pulmonar, explicam a ausência da inclusão desta indicação no registro do medicamento e a indisponibilidade de formas farmacêuticas adequadas para recém-nascido. Esse fármaco, devido à falta de estudos controlados e bem delineados em neonatos, consta da lista de prioridades terapêuticas do *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) para investigação[33]. Furosemda e espironolactona, *off label* nesse estudo, também necessitam de investigação para que se possa estabelecer a sua eficácia e a sua segurança na broncodisplasia pulmonar[34].

A diferença encontrada de medicamentos *não licenciado* entre a ANVISA e a FDA (desconsiderando-se a dipirona) justifica-se pelo fato de haver maior quantidade de formulações farmacêuticas, adequadas para pacientes neonatos nos EUA. Além disso, foi verificada a presença de formulação líquida, de uso oral, nos EUA de medicamento também fabricado no Brasil, pelo mesmo laboratório; aqui, porém apenas na apresentação sólida.

A prescrição de medicamentos *não licenciado* ou *off label* não é ilegal, e pode ser clinicamente justificada, quando não existe alternativa terapêutica. Mas, certamente, é um procedimento associado a riscos, por causa da ausência de estudos randomizados e controlados, que demonstrem a relação risco/benefício [35]. A utilização de medicamentos na população neonatal, com dados insuficientes relativos à farmacocinética, à farmacodinâmica e aos efeitos colaterais, pode resultar em efeitos indesejáveis, em curto ou em longo prazo ou ambos. Efeitos em curto prazo podem incluir sub-dose, o que resulta em falha terapêutica, ou sobre-dose, o

que implica em um alto risco de toxicidade. Estudos sugerem aumento do risco de reações adversas a medicamentos por causa do uso *off label* e a necessidade de monitorar os eventos adversos associados a esse tipo de utilização[36, 37].

O desafio do uso seguro e apropriado de medicamentos no período neonatal é grande e é complicado por causa da falta de dados evidentes que deveriam orientar as tomadas de decisões. Segundo Jain (2012), apesar dessa significativa falta de informações, os médicos têm obrigação de otimizar a terapia medicamentosa em neonatos e de acompanhar os resultados. Muitas instituições estão desenvolvendo este processo, utilizando-se de ferramentas avançadas de melhoria da qualidade, mas a grande maioria dos profissionais está muito longe disso. Com várias etapas, este processo começa com uma completa revisão da literatura pertinente para o uso de um medicamento em particular e a geração de diretrizes clínicas. Estas diretrizes devem ser seguidas por todos os profissionais participantes do projeto de melhoria da qualidade por um período de tempo determinado e com rigorosa coleta de dados pertinentes à segurança e à eficácia de um medicamento. A informação obtida pode então ser utilizada para modificar o protocolo original, quando necessário[38]. E essa é sem dúvida uma opção plausível, para melhorar o uso de medicamentos em neonatos; e, até que os estudos sejam realizados, os medicamentos continuam a ser utilizados e as informações coletadas sobre a utilização *off label* poderão auxiliar na condução de futuros ensaios clínicos.

Mais importante que classificar um medicamento como *off label* é determinar se a utilização é baseada em evidências. É importante ter evidências de que o medicamento é seguro e apropriado à condição clínica do paciente. O ideal é que a evidência seja de alto nível, obtida através de ensaios clínicos randomizados e bem delineados e inclua, também, informação sobre a dose mínima efetiva. Infelizmente, as condições clínicas pediátricas são bem outras: pois não se dispõem de informações detalhadas que garantam uma farmacoterapia segura e efetiva[39]. Esse estudo demonstrou, assim, que no Brasil, a utilização de medicamentos por neonatos é um sério problema para os profissionais da área pediátrica.

A atualização dos registros e das bulas dos medicamentos de interesse pediátrico, por meio de informações baseadas em evidências, é uma estratégia importante para

reduzir as taxas de *off label* e aprimorar a prescrição racional[39].

O tamanho da amostra e amostra restrita a um único hospital são duas características que devem ser consideradas na extrapolação/generalização dos achados para outras regiões e/ou pacientes.

É importante enfatizar que o delineamento prospectivo do estudo (abrangendo os medicamentos prescritos durante toda a internação); a classificação de *off label* (empregando-se critérios de duas agências reguladoras) e o emprego de definição de *off label* e *não licenciado* (baseada em conceitos atualizados da literatura), são aspectos de destaque nessa investigação.

Conclusão

A frequência de utilização de medicamentos *off label* na unidade neonatal investigada é alta. Aproximadamente todos os pacientes estão expostos a pelo menos um medicamento *off label* de acordo com registro na ANVISA e 72,0% pelos critérios da FDA. No caso de prematuros extremos, a exposição ocorre em 100,0% de todos os pacientes tanto de acordo com a ANVISA como com a FDA.

As informações disponíveis para os medicamentos registrados na FDA em comparação com as informações disponíveis nos medicamentos autorizados pela ANVISA são mais completas em relação às indicações, à via de administração e à utilização segundo a idade gestacional.

Dessa forma, é necessário que a ANVISA seja mais rigorosa com as indústrias farmacêuticas no que diz respeito à inclusão de informações sobre utilização de medicamentos em pacientes neonatos quando do registro do medicamento. Isto é imprescindível para garantir uma farmacoterapia mais segura e efetiva com informações baseadas em evidência, especialmente para os pacientes neonatos.

Referências

- 1 Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS (2007) Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 29 (4): 361-367.
- 2 Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V (2006) Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 5 (5): 703-718.
- 3 Davis JM, Connor EM, Wood AJJ (2012) The Need for Rigorous Evidence on Medication Use in Preterm Infants Is It Time for a Neonatal Rule? Medication Use in Preterm Infants. *JAMA* 308 (14): 1435-1436.
- 4 Carvalho C, Ribeiro M, Bonilha M, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira R (2012) Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)* 88 (6): 465-470.
- 5 Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66 (1): 87-95.
- 6 O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ (2002) Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 110 (5): e52.
- 7 Pandolfini C, Bonati M (2005) A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 164 (9): 552-558.
- 8 Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I (2011) Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol* 67 (12): 1263-1271.
- 9 Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, Berkovitch M (2002) Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol* 19 (2): 67-72.
- 10 (1977) World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56: 247-253.

- 11 Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA (2003) Identificação de medicamentos " não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. J Pediatr (Rio J) 79 (5): 397-402.
- 12 World Health Organization. Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification - Index and Guidelines [acesso em :13 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.who.no/atcddd>.
- 13 Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80 (2):142-145.
- 14 ANVISA. In: ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. www.anvisa.gov.br. Acessado em 20/08/2012.
- 15 In: ed. Thomson Reuters. Thomson Micromedex database. Available at: <http://www.thomsonhc.com/hcs/libraria>. Thomson Reuters, New York. Accessed 20/08/2012.
- 16 Smith MC, Williamson J, Yaster M, Boyd GJ, Heitmiller ES (2012) Off-Label Use of Medications in Children Undergoing Sedation and Anesthesia. Anesth Analg 115: 1148-1154.
- 17 Jacqz-Aigrain E (2011) Drug policy in Europe: Research and funding in neonates: Current challenges, future perspectives, new opportunities. Early Hum Dev 87: 27-30.
- 18 Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud J, Danan C (2000) The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit]. Arch Pediatr 7 (2): 143-147.
- 19 Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 88 (9): 965-968.
- 20 Kimland E, Nydert P, Odland V, Böttiger Y, Lindemalm S (2012) Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals—a nationwide study. Acta Paediatr 101: 772-778.

- 21 Mason J, Pirmohamed M, Nunn T (2012) Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 68 (1): 21-28.
- 22 Nguyen KA, Claris O, Kassai B (2011) Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr* 100 (4): 615-617.
- 23 Dessì A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L (2010) Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci* 32 (2): 120-124.
- 24 Tafuri G, Trotta F, Leufkens HG, Martini N, Saggiocca L, Traversa G (2009) Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? *Eur J Clin Pharmacol* 65 (2): 209-216.
- 25 Allegaert K, Tibboel D, van den Anker J (2012) Pharmacological treatment of neonatal pain: In search of a new equipoise. *Semin Fetal Neonatal Med* 18 (1): 42-47.
- 26 Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN (2012) Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med* 18 (1): 28-34.
- 27 Conroy S (2011) Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 96 (3): 305-306.
- 28 Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, Peterson RG, Sri Ranganathan S, de Wildt SN (2012) The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol* 68 (1): 1-10.
- 29 Gordon A, Jeffery H (2005) Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 20 (3): Review.
- 30 Mtitimila E, Cooke R (2004) Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 18 (4): Review.
- 31 Shah PS, Ohlsson A (2011) Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 10 (8): Review.

- 32 Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, Krishnan U, Kulik T, Mullen M, Wessel DL, Steinhorn R, Adatia I, Hanna B (2012) Implications of the FDA Warning Against the Use of Sildenafil for the Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 187 (6): 572-575.
- 33 Institute of Medicine. *Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act*. Washington, DC. 2012. National Academies Press.
- 34 Segar JL (2012) Neonatal Diuretic Therapy: Furosemide, Thiazides, and Spironolactone. *Clin Perinatol* 39 (1): 209-220.
- 35 Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V (2003) Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 17 (1): 125-131.
- 36 Jonville-Bera A, Bera F, Autret-Leca E (2005) Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 61 (3): 231-236.
- 37 Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA (2013) Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health* 49 (1): 38-42.
- 38 Jain L (2012) The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *J Pediatr (Rio J)* 88 (6): 449-451.
- 39 Bonati M, Pandolfini C (2011) Off-label drug use in children should be rational. *Arch Dis Child* 96 (9): 870-871.

Figura 1. Frequência de medicamentos *off label* estratificada por agência reguladora de medicamentos em 157 neonatos em tratamento intensivo

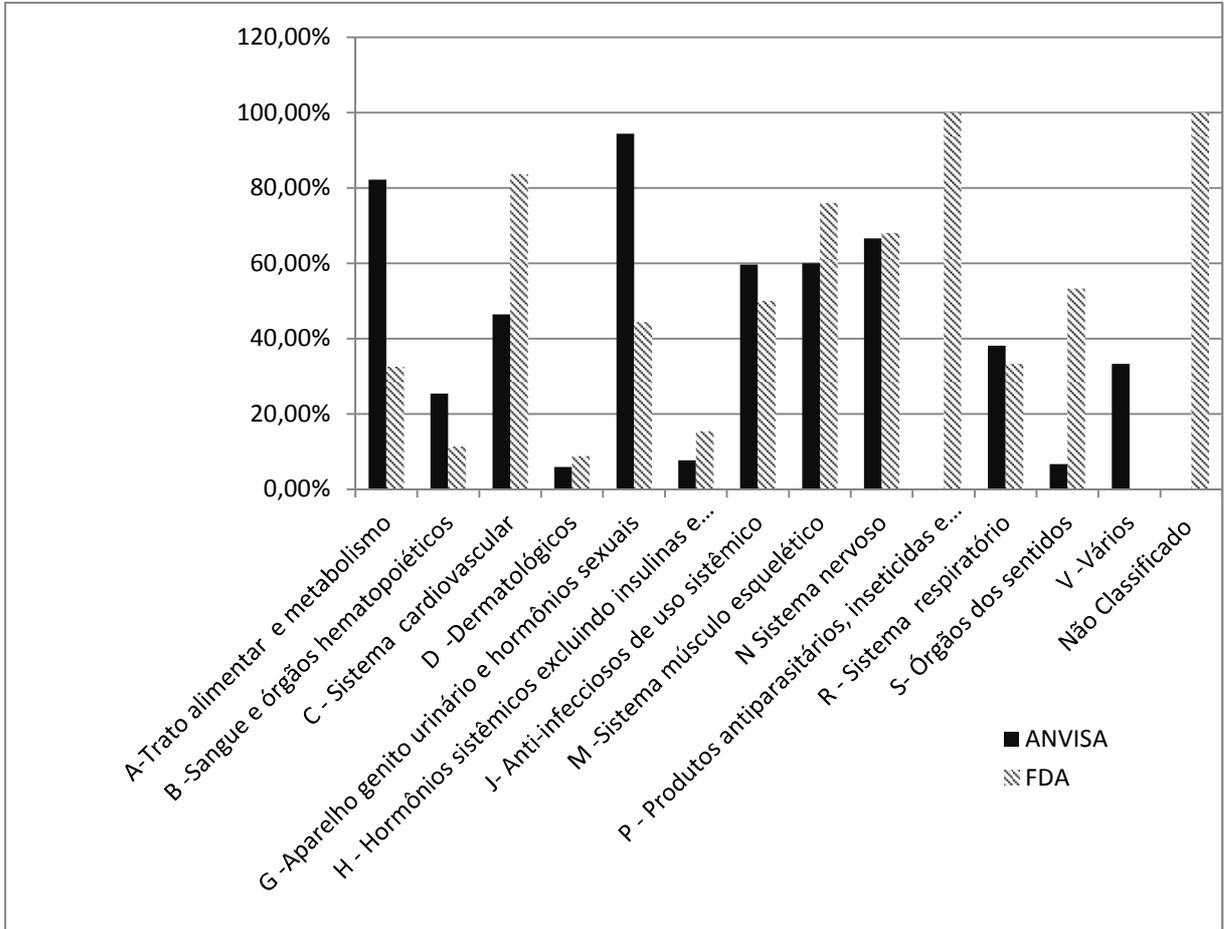


Tabela 1 - Características perinatais, demográficas, clínicas e farmacoterápicas dos 157 neonatos estudados

DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS		VALORES
Via do Parto	[n (%)]	
Vaginal		55(35,0)
Cesariana		97(61,8)
Fórceps		5(3,2)
Idade Gestacional em semanas	[mediana (intervalo interquartil)]	36(33-38)
24 - 27	[n (%)]	4(2,5)
28 - 30	[n (%)]	14(8,9)
31 - 33	[n (%)]	28(17,8)
34 - 36	[n (%)]	46(29,3)
> que 37 (a termo)	[n (%)]	65(41,4)
APGAR	[mediana (intervalo interquartil)]	
Minuto 1		8,0(6,0- 9,0)
Minuto 5		9,0(9,0 – 9,0)
Sexo	[masculino (%)]	89 (56,7)
Peso ao Nascer	[mediana (intervalo interquartil)]	2350(1805-2915)
> ou = 2500g	[n (%)]	66(42,0)
2499 - 1500g	[n (%)]	68(43,3)
1499 - 1000g	[n (%)]	17(10,8)
< 1000g	[n (%)]	6(3,8)
Tempo em ventilação mecânica (dias)	[média (desvio padrão)]	4,7(11,8)
Tempo de Internação (dias)	[média (desvio padrão)]	23,8(22,9)
Evolução	[óbito (%)]	14(8,9)
Diagnóstico [n (%)]		
Transtornos relacionados com a duração da gestação e com o crescimento		53(33,8)
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas		40(25,5)
Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal		33(21,0)
Outros transtornos originados no período perinatal		9(5,7)
Algumas doenças infecciosas e parasitárias		6(3,8)
Outros com frequência <6%		24(15,3)
Farmacoterapia		
Número de fármacos		102
Número de medicamentos		127
Número de medicamentos por pacientes	[média(desvio padrão)]	7,6(7,9)

Tabela 2 - Medicamentos *off label* ANVISA com frequência de utilização $\geq 4\%$ entre os pacientes, estratificados pela idade gestacional em semanas

Medicamentos para Idade gestacional = 24 - 27 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 28 - 30 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 31 - 33 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 34 - 36 semanas			Medicamentos para Idade gestacional ≥ 37 semanas		
Pacientes = 4	Nº	%	Pacientes = 14	Nº	%	Pacientes = 28	Nº	%	Pacientes = 46	Nº	%	Pacientes = 65	Nº	%
FENTANILA	4	100,0	FENTANILA	13	93,0	POLIVITAMINAS	26	93,0	POLIVITAMINAS	38	83,0	GENTAMICINA	35	54,0
GENTAMICINA	3	75,0	POLIVITAMINAS	13	93,0	FENTANILA	12	43,0	FENTANILA	20	43,0	POLIVITAMINAS	20	31,0
MIDAZOLAM	3	75,0	GENTAMICINA	12	86,0	GENTAMICINA	11	39,0	MIDAZOLAM	19	41,0	DIPIRONA INJ	17	26,0
POLIVITAMINAS	3	75,0	MIDAZOLAM	11	79,0	MIDAZOLAM	10	36,0	GENTAMICINA	17	37,0	FENTANILA	17	26,0
DOPAMINA	2	50,0	AMINOFILINA	7	50,0	AMINOFILINA	6	21,0	DIPIRONA INJ	10	22,0	MIDAZOLAM	17	26,0
EPINEFRINA	2	50,0	SULFATO FERROSO	7	50,0	SULFATO FERROSO	4	14,0	AMICACINA	6	13,0	CEFADROXILA	11	17,0
FUROSEMIDA INJ	2	50,0	DIPIRONA INJ	6	43,0	DIPIRONA INJ	3	11,0	DOPAMINA	6	13,0	EPINEFRINA	11	17,0
VANCOMICINA	2	50,0	VANCOMICINA	6	43,0	DIMETICONA	2	7,0	NISTATINA CREME	6	13,0	VANCOMICINA	8	12,0
AMICACINA	1	25,0	DIMETICONA	4	29,0	NISTATINA CREME	2	7,0	FUROSEMIDA INJ	5	11,0	CEFAZOLINA	7	11,0
ANFOTERICINA B	1	25,0	FUROSEMIDA INJ	4	29,0	VANCOMICINA	2	7,0	VANCOMICINA	5	11,0	NISTATINA CREME	7	11,0
ATROPINA	1	25,0	AMPICILINA	3	21,0	AMICACINA	1	4,0	CEFADROXILA	4	9,0	ROCURONIO	6	9,0
CEFADROXILA	1	25,0	ANFOTERICINA B	3	21,0	DIPIRONA ORAL	1	4,0	CEFAZOLINA	4	9,0	DIPIRONA ORAL	4	6,0
CEFEPIMA	1	25,0	MEROPENEM	3	21,0	FITOMENADIONA	1	4,0	NISTATINA ORAL	4	9,0	DOPAMINA	4	6,0
DIPIRONA INJ	1	25,0	CLINDAMICINA	2	14,0	FUROSEMIDA INJ	1	4,0	DEXTROCETAMINA	3	7,0	FUROSEMIDA INJ	4	6,0
FENOBARBITAL INJ	1	25,0	DOPAMINA	2	14,0	LIDOCAINA 1%	1	4,0	MORFINA INJ	3	7,0	MEROPENEM	4	6,0
FENOBARBITAL ORAL	1	25,0	CEFEPIMA	1	7,0	OXACILINA	1	4,0	RANITIDINA INJ	3	7,0	AMICACINA	3	5,0
INSULINA REGULAR	1	25,0	CEFOTAXIMA	1	7,0	ROCURONIO	1	4,0	ROCURONIO	3	7,0	FENOBARBITAL INJ	3	5,0
NISTATINA CREME	1	25,0	DIPIRONA ORAL	1	7,0				ATRACURIO	2	4,0	FITOMENADIONA	3	5,0
NISTATINA ORAL	1	25,0	FENOBARBITAL INJ	1	7,0				DIMETICONA	2	4,0	METRONIDAZOL	3	5,0
SULFATO FERROSO	1	25,0	FENOBARBITAL ORAL	1	7,0				EPINEFRINA	2	4,0	ATRACURIO	2	3,0

Tabela 3 - Medicamentos *off label* FDA com frequência de utilização $\geq 4\%$ entre os pacientes, estratificados pela idade gestacional em semanas

Medicamentos para Idade gestacional = 24 - 27 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 28 - 30 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 31 - 33 semanas			Medicamentos para Idade gestacional = 34 - 36 semanas			Medicamentos para Idade gestacional ≥ 37 semanas		
Pacientes=4	Nº	%	Pacientes=14	Nº	%	Pacientes=28	Nº	%	Pacientes=46	Nº	%	Pacientes=65	Nº	%
FENTANILA	4	100,0	FENTANILA	13	93,0	FENTANILA	12	43,0	FENTANILA	20	43,0	FENTANILA	17	26,0
FENOBARBITAL	3	75,0	MIDAZOLAM	11	79,0	MIDAZOLAM	10	36,0	MIDAZOLAM	19	41,0	MIDAZOLAM	17	26,0
MIDAZOLAM	3	75,0	AMINOFILINA	7	50,0	GENTAMICINA	8	29,0	DOBUTAMINA	8	17,0	CEFAZOLINA	15	23,0
AMPICILINA	2	50,0	GENTAMICINA	7	50,0	AMINOFILINA	5	18,0	NISTATINA ORAL	7	15,0	PARACETAMOL	14	22,0
DOBUTAMINA	2	50,0	AMPICILINA	6	43,0	AMPICILINA	4	14,0	DOPAMINA	6	13,0	CEFADROXILA	12	18,0
DOPAMINA	2	50,0	DIMETICONA	4	29,0	DIMETICONA	2	7,0	AMPICILINA	5	11,0	EPINEFRINA	11	17,0
EPINEFRINA	2	50,0	FUROSEMIDA INJ	4	29,0	NISTATINA CREME	2	7,0	DEXTROCETAMINA	5	11,0	FENOBARBITAL	11	17,0
ANFOTERICINA B	1	25,0	ANFOTERICINA B	3	21,0	AMICACINA	1	4,0	FUROSEMIDA	5	11,0	AMPICILINA	9	14,0
ATROPINA	1	25,0	CEFEPIMA	3	21,0	CAFEINA ANIDRA	1	4,0	ROCURONIO	5	11,0	ROCURONIO	7	11,0
CEFADROXILA	1	25,0	CEFOTAXIMA	3	21,0	CEFOTAXIMA	1	4,0	CEFADROXILA	4	9,0	GENTAMICINA	6	9,0
CEFEPIMA	1	25,0	DOBUTAMINA	3	21,0	FITOMENADIONA	1	4,0	CEFAZOLINA	4	9,0	VANCOMICINA	6	9,0
FUROSEMIDA INJ	1	25,0	MEROPENEM	3	21,0	FUROSEMIDA INJ	1	4,0	GENTAMICINA	4	9,0	DEXTROCETAMINA	4	6,0
FUROSEMIDA ORAL	1	25,0	PARACETAMOL	3	21,0	HIPROMELOSE+DEXTRANO	1	4,0	PARACETAMOL	4	9,0	DOPAMINA	4	6,0
GENTAMICINA	1	25,0	VANCOMICINA	3	21,0	INDOMETACINA	1	4,0	FENOBARBITAL	3	7,0	FUROSEMIDA INJ	4	6,0
HIDROCLOROTIAZIDA	1	25,0	CLINDAMICINA	2	14,0	LIDOCAINA 1%	1	4,0	LORAZEPAM	3	7,0	MEROPENEM	4	6,0
INDOMETACINA ORAL	1	25,0	DOPAMINA	2	14,0	METADONA	1	4,0	METADONA ORAL	3	7,0	AMICACINA	3	5,0
INSULINA REGULAR	1	25,0	METADONA	2	14,0	NISTATINA ORAL	1	4,0	MICONAZOL CREME	3	7,0	FITOMENADIONA	3	5,0
LORAZEPAM	1	25,0	HIDROCLOROTIAZIDA	2	14,0	PARACETAMOL	1	4,0	NISTATINA CREME	3	7,0	METRONIDAZOL	3	5,0
NISTATINA ORAL	1	25,0	ALBUMINA	1	7,0	ROCURONIO	1	4,0	RANITIDINA	3	7,0	NISTATINA CREME	3	5,0
PARACETAMOL	1	25,0	CAPTOPRIL	1	7,0	TROPICAMIDA	1	4,0	VANCOMICINA	3	7,0	NISTATINA ORAL	3	5,0

Tabela 4 - Frequência de pacientes que utilizaram medicamentos *não licenciado* ANVISA classificados por idade gestacional em semanas

Medicamentos	Idade Gestacional em semanas					Total de pacientes	
	24-27	28-30	31-33	34-36	≥37		
	Número de pacientes por idade gestacional					Total de pacientes	
	4	14	28	46	65	157	
	n	n	N	N	N	Total	%
Acido acetilsalicílico comprimido	-	-	-	1	-	1	0,6
Acido folínico com	-	-	-	-	1	1	0,6
Acido ursodesoxicólico	-	-	-	1	-	1	0,6
Alprostadil solução injetável	-	-	-	2	1	3	1,9
Amiodarona solução oral	-	-	-	-	1	1	0,6
Cafeína anidra solução oral	2	6	10	1	2	21	13,4
Captopril comprimido.	-	-	-	1	-	1	0,6
Captopril suspensão oral	-	1	-	2	-	3	1,9
Carvedilol comprimido.	-	-	-	1	-	1	0,6
Carvedilol solução oral	-	-	-	1	-	1	0,6
Clonidina comprimido.	-	-	-	-	1	1	0,6
Clopidogrel comprimido	-	-	-	1	-	1	0,6
Codeína, fosfato	-	-	-	-	1	1	0,6
Digoxina comprimido	-	-	-	-	1	1	0,6
Espironolactona comprimido	-	-	-	1	-	1	0,6
Espironolactona solução oral	-	1	-	2	1	4	2,5
Fenilefrina solução oftálmica	-	-	1	1	1	3	0,6
Fenitoína sódica comprimido	-	-	-	1	-	1	0,6
Furosemida solução oral	1	1	-	-	2	4	2,5
Hidrato de cloral xarope	1	-	-	-	-	1	0,6
Hidroclorotiazida comprimido	-	1	-	-	-	1	0,6
Hidroclorotiazida solução oral	1	1	-	3	-	5	3,2
Indometacina solução oral	1	1	1	-	-	3	1,9
Lorazepam solução oral	1	-	-	3	1	5	3,2
Metadona comprimido	-	-	-	2	-	2	1,3
Metadona solução oral	-	2	1	3	1	7	4,5
Metilcelulose colírio	-	-	-	1	-	1	0,6
Nifedipino solução oral	-	-	-	-	1	1	0,6
Pirimetamina comprimido.	-	-	-	-	1	1	0,6
Pirimetamina pó de uso oral	-	-	-	-	1	1	0,6
Propiltiouracil comprimido	-	1	-	-	-	1	0,6
Sildenafil comprimido	-	-	-	1	-	1	1,3
Sildenafil solução oral	-	-	-	1	-	1	0,6
Sulfadiazina comp.	-	-	-	-	1	1	0,6
Sulfadiazina pó de uso oral	-	-	-	-	1	1	0,6
Tiamazol solução oral	-	1	-	-	-	1	0,6
Tiroxina comprimido	-	1	-	-	-	1	0,6

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho investigou o perfil e a frequência de utilização de medicamentos em uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal e verificou a associação do uso com as variáveis perinatais, clínico-assistenciais e demográficas. O delineamento prospectivo do estudo, a coleta de dados sobre medicamentos prescritos durante toda a internação, a sistematização dos medicamentos segundo a classificação anatômica terapêutica química, a classificação de *off label* empregando critérios de duas agências reguladoras e o emprego de definição de *off label* e de *não licenciado* baseado em conceitos atualizados da literatura são diferenciais que reforçam a qualidade dos resultados do estudo.

O presente estudo fornece dados relevantes sobre a utilização de medicamentos em neonatos internados em uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. A frequência de utilização de medicamentos por paciente foi elevada, principalmente nos prematuros, e essa utilização ocorreu, para a maioria das prescrições, de modo *off label* e de *não licenciado*. Além disso, demonstrou-se que é escassa a informação relativa a neonatos disponível nas bulas brasileiras, o que alerta para a necessidade de revisão e adequação das mesmas. As informações disponíveis para os medicamentos registrados na FDA em comparação com as informações disponíveis nos medicamentos autorizados pela ANVISA são mais completas em relação a indicações, a via de administração e a utilização segundo a idade gestacional.

Em síntese, o estudo reforça a necessidade da realização de outras pesquisas para que sejam identificados, com maior representatividade e poder de generalização, os medicamentos com prioridade de pesquisa, de desenvolvimento de formulações adequadas e de comercialização para a população neonatal. Além disso, evidencia a importância da realização de estudos clínicos para que seja disponibilizada uma farmacoterapia mais segura e eficaz para este grupo etário tão vulnerável. Este estudo abre possibilidade para novas investigações que explorem os resultados clínicos e eventos adversos associados ao uso *off label*, assim como o nível das evidências científicas para a utilização *off label* dos medicamentos, na perspectiva

de produção de conhecimento que contribua para a promoção do uso racional de medicamentos e para a segurança do paciente

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezados Pais e Responsáveis,

Estamos fazendo um estudo intitulado: “ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS” para conhecer e avaliar a situação da utilização de medicamentos em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da UFMG. Para isto, começaremos fazendo uma pesquisa sobre a utilização de medicamentos em pacientes internados coletando dados do prontuário médico. Este procedimento não provocará nenhum desconforto em seu bebê.

Para que a pesquisa se realize, é necessário que você autorize a participação do seu filho. Sua participação é voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento, sem prejuízo para você ou sua criança. A participação no estudo não envolve nenhum custo e você não receberá nenhum pagamento ou compensação financeira. Os resultados desta pesquisa contribuirão para uma avaliação da utilização de medicamentos em pacientes neonatos que contribuirá para subsidiar ações no sentido de promover o uso racional de medicamentos. Garantimos que seu bebê não terá seu nome revelado. Caso você deseje que seu filho deixe de participar da pesquisa ou necessite obter mais informações sobre a pesquisa e/ou os procedimentos realizados, poderá fazê-lo a qualquer momento.

Todos os dados coletados serão arquivados e poderão ser utilizados nesta pesquisa, em eventos científicos e publicações em revistas da área de saúde e educação. A criança será identificada por um número e os responsáveis pela pesquisa comprometem-se a manter sigilo sobre a identidade das pessoas envolvidas e sobre as informações que possam identificá-las, assim como a cumprir os demais requisitos éticos, de acordo com a Resolução nº 196 de 10/10/1996, do Conselho Nacional de Saúde. Agradecemos sinceramente a sua colaboração.

Eu, _____, responsável por _____ estou esclarecido (a) sobre os objetivos da pesquisa “ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS” e autorizo a participação do meu filho nesse estudo.

Assinatura de um dos pais ou responsável – Data

Adriana Cristina de Souza Gonçalves (31) 3409-9316

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana (31) 3409-9426

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG Unidade Administrativa II - 2º andar - sala 2005

Telefone: (31) 3499-4592 e-mail: coep@reitoria.ufmg.br

ANEXO A - Parecer ético

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE - 0292.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes internados na unidade neonatal de um Hospital Universitário**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is written over a faint, illegible stamp.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B – Ata da Defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES** nº de registro 2011659706. Às oito horas do dia quinze de maio de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: “ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS”, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Adriano Max Moreira Reis, após dar conhecimento aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Adriano Max Moreira Reis - Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Yerkes Pereira e Silva	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Profª. Tatiane da Silva Dal Pizzol	Instituição: UFRGS	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 15 de maio de 2013.

Prof. Adriano Max Moreira Reis - Coorientador AmReis

Prof. Yerkes Pereira e Silva Yerkes Pereira e Silva

Profª. Tatiane da Silva Dal Pizzol Tatiane Dal Pizzol

Profª. Ana Cristina Simões e Silva /Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Profª. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO C – Declaração da Defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Adriano Max Moreira Reis, Yerkes Pereira e Silva e Tatiane da Silva Dal Pizzol aprovou dissertação de mestrado intitulada: “ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UMA UNIDADE NEONATAL DE CUIDADOS PROGRESSIVOS” apresentada pela mestranda **ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 15 de maio de 2013.

Prof. Adriano Max Moreira Reis
Coorientador

Prof. Yerkes Pereira e Silva

Prof^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol