

Verônica Cheles Vieira¹, Renart Santos Costa¹,
Raquel Cristina Gomes Lima¹, Daiane Borges
Queiroz¹, Danielle Souto de Medeiros¹

1. Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade
Federal da Bahia - Vitória da Conquista (BA), Brasil.

Prescrição de medicamentos *off-label* e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal

Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de medicamentos *off-label* e sem licença em recém-nascidos prematuros hospitalizados em unidade de terapia intensiva neonatal.

Métodos: Estudo de coorte não concorrente, incluindo prematuros admitidos em três unidades de terapia intensiva neonatais, nos anos de 2016 e 2017, acompanhados durante o período neonatal. O uso de medicamentos e o número foram registrados para todo o período e classificados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical*. Foram realizadas análises descritivas e bivariadas dos dados para avaliar associações entre o número de medicamentos utilizados (total, *off-label* e sem licença) e as variáveis explicativas de interesse.

Resultados: Os 400 neonatos prematuros utilizaram 16.143 medicamentos, com 86 especialidades diferentes; 51,9% desses itens foram classificados como *off-label* e 23,5% como sem licença. Os mais prescritos foram gentamicina e ampicilina (17,5%

e 15,5% dos *off-label*, respectivamente) e cafeína (75,5% dos não licenciados). O estudo demonstrou associações significativas do uso de medicamentos *off-label* com a menor idade gestacional, baixo peso ao nascer, menor escore de Apgar no quinto minuto, manobra de reanimação avançada em sala de parto e óbito. Com os medicamentos não licenciados, foram verificadas associações com a menor idade gestacional, baixo peso ao nascer e escore de Apgar no quinto minuto menor que 7.

Conclusão: Os neonatos internados em unidades de terapia intensiva neonatais são muito expostos ao uso de medicamentos *off-label* e sem licença. Tornam-se necessários mais investimentos em estudos para alcançar maior segurança e qualidade da terapêutica medicamentosa empregada em neonatologia.

Descritores: Recém-nascido prematuro; Recém-nascido; Unidades de terapia intensiva neonatal; Prescrição de medicamentos; Uso *off-label*

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de maio de 2020

Aceito em 1º de agosto de 2020

Autor correspondente:

Verônica Cheles Vieira
Instituto Multidisciplinar em Saúde
Universidade Federal da Bahia
Rua Hormindo Barros, 58 - Candeias
CEP: 45029-094 - Vitória da Conquista (BA),
Brasil
E-mail: veronicheles@gmail.com

Editor responsável: José Roberto Fioretto

DOI: 10.5935/0103-507X.20210034

INTRODUÇÃO

A utilização dos medicamentos é indispensável na assistência à saúde, pois eles possuem efeito curativo, profilático ou paliativo, mas podem oferecer riscos à saúde do paciente. Ao serem prescritos, devem-se considerar a qualidade, o custo-efetividade e a segurança. Assim, estudos do tipo ensaios clínicos são necessários para uma prescrição segura, principalmente nos grupos de pacientes grávidas, idosos e crianças.^(1,2)

Pacientes pediátricos, em especial os neonatos prematuros, constituem um grupo vulnerável, principalmente quando necessitam de cuidados intensivos, por requererem maior uso de tratamentos farmacológicos. O metabolismo dos medicamentos, a diferença na sensibilidade dos órgãos-alvo e a função renal são

imaturos nesses pacientes. Desse modo, o tempo de meia-vida do medicamento tende a ser mais prolongado, e pode ocorrer seu acúmulo no organismo.^(3,4)

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela autorização de registros dos medicamentos em território nacional, com base em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento nacional. Porém, não há hoje uma regulamentação específica para medicamentos destinados à população pediátrica. A pediatria enfrenta barreiras para realização de ensaios clínicos nessa população devido a dilemas éticos.⁽³⁾

Na assistência aos recém-nascidos, a escassez de estudos com medicamentos é tão importante que muitos especialistas chegam a considerar essa especialidade como quase “experimental”, pois de 40% a 80% dos medicamentos utilizados em unidades de terapia intensiva (UTI) neonatais são *off-label* ou não licenciados.^(5,6)

O medicamento *off-label* é aquele cuja utilização se dá de forma diferente da que é descrita em seu rótulo ou bula, quando se fala em indicação, via de administração, posologia e faixa etária.⁽⁷⁾ Ele tem aprovação do órgão regulador para sua utilização no país.⁽⁸⁾

Os medicamentos sem licença possuem dois conceitos: são medicamentos não aprovados para uso, por não possuírem dosagem específica e serem contraindicados para a população específica; e são modificados, como, exemplo, a preparação e utilização de formulações extemporâneas, concebidas a partir de formulações farmacêuticas existentes por meio da trituração de comprimidos, diluição de líquidos orais ou abertura de cápsulas.^(8,9)

A prescrição desses produtos traz um importante ponto de discussão legal e clínica, visto que estudos os associam ao aumento do risco de exposição a excipientes nocivos ou potencialmente nocivos, tanto em adultos quanto na população pediátrica.^(10,11)

Considerando os riscos dessa prática, este estudo objetiva avaliar o uso de medicamentos *off-label* e sem licença em recém-nascidos prematuros hospitalizados em UTI neonatais.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte não concorrente, de base hospitalar, que faz parte de uma pesquisa mais ampla intitulada “Coorte Nascer Prematuro - Sobrevida e morbidade em prematuros de unidades de terapia intensiva neonatais do município de Vitória da Conquista – BA: um estudo de coorte não concorrente”.

O estudo foi realizado em Vitória da Conquista (BA). Foram incluídos prematuros admitidos em três UTI neonatais de três hospitais, sendo dois públicos e um privado. Cada UTI neonatal oferecia dez leitos e tinha equipe multidisciplinar

capacitada, destinada para o cuidado dos recém-nascidos de alto risco. As unidades hospitalares estudadas serviam de campo de estágio para o Programa de Residência Médica na Especialidade de Pediatria e Neonatologia e possuíam protocolos das práticas clínicas semelhantes.

Foram incluídos no estudo todos os prematuros internados nas UTI neonatais de três hospitais do município de Vitória da Conquista, no período de 1º de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2017. A população foi acompanhada desde o dia da admissão durante o período neonatal, respeitando a censura de 27 dias (interrupção do seguimento). Os dados foram coletados por meio da análise dos prontuários dos prematuros armazenados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) dos hospitais.

O critério de exclusão foi possuir anomalia congênita maior (alterações anatômicas graves; para este estudo, foram excluídas as seguintes: cardiopatias congênitas complexas, atresias do trato gastrointestinal, defeitos da parede abdominal, hidrocefalia, encefalocele e hérnia diafragmática).

A amostra foi obtida por conveniência (n = 400). Entretanto, o menor tamanho amostral necessário para representar a população de prematuros da região foi estimado em 384, considerando os seguintes parâmetros: tamanho da população infinito (dado que não é possível estimar o total de prematuros que necessitariam de assistência intensiva neonatal, visto que a região atendia a um grande número de municípios), frequência esperada de 50% (considerando os múltiplos desfechos avaliados), precisão de 5% e intervalo de confiança de 95%.

O instrumento utilizado para a realização das coletas foi um questionário adaptado do inquérito nacional sobre parto e nascimento Nascer no Brasil.⁽¹²⁾ Pesquisadores voluntários da área de saúde, sob supervisão de neonatologistas, foram responsáveis pelas coletas dos dados, sendo utilizado questionário digital por meio de *tablets* com o *software KoBo Toolbox*, versão 1.4.8. Foi realizado um estudo piloto em maio de 2018, utilizando prontuários de prematuros internados em período anterior ao da pesquisa. O campo principal ocorreu no período de junho de 2018 a maio de 2019.

As variáveis dependentes deste estudo foram uso (categorizados como sim ou não) e número de medicamentos relativos ao período de internamento na UTI neonatal. Cada especialidade farmacêutica foi registrada pelo nome genérico, forma farmacêutica e via de administração. A classificação farmacológica foi realizada conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹³⁾ Para o presente trabalho, utilizaram-se as classificações dos medicamentos relativas aos níveis 1 (anatômico) e 2 (terapêutico). Para descrever os produtos mais utilizados, utilizou-se também o nível 5 (químico).

Os medicamentos também foram classificados em *off-label* e sem licença para a população de acordo com critérios americanos, conforme Costa,⁽¹⁴⁾ e por meio da base de dados internacional Drug Dex-Micromedex* (<https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>).⁽¹⁵⁾ Considerou-se como medicamento *off-label* aquele cuja idade, indicação ou via de administração divergisse do que foi autorizado pelo órgão sanitário, neste caso o *Food and Drug Administration* (FDA). Por sua vez, foram classificados como não licenciados os medicamentos sem registro, os contraindicados em neonatologia (aqueles que, devido a qualquer condição de saúde, têm seu uso limitado ou não utilizado) e as preparações magistrais (aquelas manipuladas em farmácia), a partir da prescrição médica, ou modificados no hospital pela enfermagem, como preparo de suspensão a partir da pulverização de comprimidos. As unidades de análise foram o indivíduo e os medicamentos.

Foram utilizadas como variáveis independentes: idade gestacional (moderado ou tardio, muito prematuro ou prematuro extremo), peso ao nascer ($\geq 2.500\text{g}$, $\geq 1.500\text{g}$ e $< 2.500\text{g}$, $\geq 1.000\text{g}$ e $< 1.500\text{g}$ ou $< 1.000\text{g}$), escore de Apgar no quinto minuto (≥ 7 ou < 7), realização de reanimação na sala de parto (não realizou, ventilação com pressão positiva ou reanimação avançada - ventilação com pressão positiva mais massagem cardíaca e/ou drogas) e óbito (sim ou não).

Foram realizadas análises descritivas dos dados por meio de distribuição de frequência simples. A prevalência do uso de medicamentos (total, *off-label* e sem licença) foi calculada a partir do número de prematuros que tiveram registro de uso de pelo menos um medicamento no período de internamento na UTI neonatal, dividido pelo total de prematuros.

Foi realizada análise bivariada para avaliar associações entre o número de medicamentos utilizados (total, *off-label* e sem licença) e as variáveis explicativas de interesse. Para tanto, as variáveis contínuas foram descritas segundo cada variável explicativa por meio da mediana e dos valores máximo e mínimo. As diferenças segundo as variáveis selecionadas foram realizadas por métodos não paramétricos: testes de Mann-Whitney-Wilcoxon para variáveis com duas categorias e Kruskal-Wallis para aquelas com mais de duas categorias, sendo considerado o nível de significância menor do que 5%. Para todas as variáveis, o número de medicamentos utilizados foi descrito segundo cada categorização (total, *off-label* e sem licença) por meio de gráficos do tipo *boxplot*. O programa Stata, versão 15.0 (*Stata Corporation, College Station, USA*) foi utilizado para a análise dos dados.

Todas as fases desta pesquisa foram realizadas em concordância com as questões éticas e legais, conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. A pesquisa intitulada “Sobrevida e morbidade em prematuros de Unidades de Terapia Intensiva

Neonatais do município de Vitória da Conquista – BA: um estudo de coorte não concorrente” foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA; CAAE:79450717.4.0000.5556), no dia 5 de fevereiro de 2018.

RESULTADOS

No período estudado, foram admitidos nas unidades 592 prematuros, sendo 37 excluídos por apresentarem malformação congênita maior, além de 155 prontuários que não foram localizados ou não estavam completos, permanecendo uma amostra de 400 prematuros.

Do total, a idade gestacional variou de 23^{0/7} a 36^{6/7} semanas, com 59,3% de prematuros moderados ou tardios, 29,2% muito prematuros e 11,5% extremos. Mais da metade da população apresentou peso maior ou igual a 1.500g (67,0%), teve escore de Apgar de 7 ou mais no quinto minuto (86,0%) e não necessitou de reanimação na sala de parto (54,3%); 16,0% evoluíram para óbito durante o internamento (Tabela 1).

Tabela 1 - Características da população estudada

Variáveis	n (%)
Idade gestacional	
Moderado/tardio	237 (59,3)
Muito prematuro	117 (29,2)
Prematuro extremo	46 (11,5)
Peso ao nascer (g)	
≥ 2.500	48 (12,0)
≥ 1.500 e < 2.500	178 (45,0)
≥ 1.000 e < 1.500	122 (30,0)
< 1.000	52 (13,0)
Apgar no 5o minuto	
≥ 7	335 (86,0)
< 7	54 (14,0)
Manobra de reanimação na sala de parto	
Não	217 (54,3)
Apenas VPP	156 (39,0)
Manobras avançadas	27 (6,7)
Óbito	
Sim	64 (16,0)
Não	336 (84,0)

VPP - ventilação com pressão positiva.

A prevalência de uso de medicamentos pela população foi de 89,8% (intervalo de confiança de 95% - IC95% 86,3 - 92,4%). Considerando o uso de pelo menos um produto *off-label*, a prevalência foi de 79,0% (IC95% 74,7 - 82,7%). Os medicamentos sem licença foram utilizados por 55,5% (IC95% 50,5 - 60,3%) dos prematuros.

O número de medicamentos prescritos por paciente variou de zero a 217, com mediana de 30. Entre os *off-label*, o número variou de zero a 161, com mediana de 13, e, entre os sem licença, variou de zero a 56, com mediana de quatro.

Ao todo, os prematuros deste estudo utilizaram 16.143 medicamentos, distribuídos em 86 especialidades farmacêuticas. Destes, 8.372 (51,9%) itens foram classificados como *off-label* e 3.790 (23,5%) como sem licença. As especialidades farmacêuticas mais utilizadas

eram anti-infecciosos de uso sistêmico (36,9%), que atuavam sobre sistema nervoso (27,6%) e sobre o aparelho digestivo e metabolismo (24,5%). Dentre os *off-label*, predominaram aqueles anti-infecciosos de uso sistêmico (63,8%), principalmente os do subgrupo terapêutico antibacterianos de uso sistêmico (56,0%). A maioria dos produtos sem licença atuava no sistema nervoso (91,5%), principalmente do subgrupo dos psicoanaléticos (75,4%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das especialidades farmacêuticas utilizadas pelos neonatos prematuros, em grupos e subgrupos, segundo a classificação anatômica e terapêutica (níveis 1 e 2 da *Anatomical Therapeutic Chemical*)

Grupo anatômico e terapêutico	Total	Off-label	Sem licença
Aparelho digestivo e metabolismo	3.961 (24,5)	975 (11,6)	
Medicamentos para desordens acidogástricas	380 (2,3)	380 (4,5)	
Medicamentos para disfunções gastrintestinais	442 (2,8)	442 (5,3)	
Medicamentos para trato biliar e fígado	39 (0,2)	39 (0,4)	
Vitaminas	2.959 (18,3)	114 (1,4)	
Sangue e órgãos hematopoiéticos	327 (2,0)		212 (5,6)
Medicamentos antianêmicos	212 (1,3)		212 (5,6)
Sistema cardiovascular	953 (5,9)	731 (8,7)	83 (2,2)
Medicamentos para desordens cardíacas	650 (4,0)	509 (6,1)	2 (0,1)
Medicamentos diuréticos	219 (1,3)	138 (1,6)	81 (2,1)
Medicamentos vasoprotetores	79 (0,5)	79 (0,9)	
Medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina	5 (0,1)	5 (0,1)	
Dermatológicos	38 (0,2)		
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	75 (0,5)	75 (0,9)	
Medicamentos para desordens urológicas	75 (0,5)	75 (0,9)	
Anti-infecciosos de uso sistêmico	5.954 (36,9)	5.345 (63,8)	14 (0,4)
Antibacterianos para uso sistêmico	5.253 (32,5)	4.691 (56,0)	14 (0,4)
Antimicóticos para uso sistêmico	684 (4,2)	646 (7,7)	
Soros imunológicos e imunoglobulinas	17 (0,1)	8 (0,1)	
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	11 (0,1)	11 (0,1)	
Agentes antineoplásicos	11 (0,1)	11 (0,1)	
Sistema musculoesquelético	30 (0,2)	23 (0,3)	
Anti-inflamatórios e antirreumáticos	23 (0,1)	23 (0,3)	
Sistema nervoso	4.451 (27,6)	983 (11,7)	3.468 (91,5)
Anestésicos	663 (4,1)	663 (7,9)	
Analgésicos	68 (0,4)	55 (0,6)	13 (0,3)
Antiepiléticos	634 (3,9)	41 (0,5)	593 (15,5)
Psicolético	115 (0,7)	115 (1,4)	
Psicoanalético	2.862 (17,7)		2.862 (75,4)
Outras	109 (0,7)	109 (1,3)	
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	13 (0,1)		13 (0,3)
Antiprotozoários	13 (0,1)		13 (0,3)
Sistema respiratório	329 (2,0)	229 (2,7)	
Preparações nasais	69 (0,4)	69 (0,8)	
Medicamentos para doenças obstrutivas	161 (0,9)	160 (1,9)	
Órgão sensoriais	1 (0,01)		
Total	16.143 (100,0)	8.372 (100,0)	3.790 (100,0)

Resultados expressos por n (%).

Tabela 3 - Distribuição dos medicamentos *off-label* e sem licença mais prescritos em ordem decrescente de uso

Medicamentos	Código ATC	Off-label	Sem licença
Cafeína	N06BC01		2.862 (75,5)
Gentamicina	J01GB03	1.467 (17,5)	
Ampicilina	J01CA01	1.295 (15,5)	
Amicacina	J01GB06	741 (8,9)	
Fentanila	N01AH01	656 (7,8)	
Fluconazol	J02AC01	642 (7,7)	
Fenobarbital	N03AA02		593 (15,6)
Cefepima	J01DE01	566 (6,8)	
Domperidona	A03FA03	412 (4,9)	
Meropenem	J01DH02	373 (4,5)	
Ranitidina	A02BA02	359 (4,3)	
Sulfato ferroso	B03AA07		212 (5,6)
Aminofilina	R03DA05	150 (1,8)	
Furosemida	C03CA01	138 (1,6)	
Vancomicina	J01XA01	125 (1,5)	
Metadona	N07BC02	109 (1,3)	
Piperacilina e tazobactam	J01CR05	102 (1,2)	
Midazolam	N05CD08	97 (1,2)	
Hidroclorotiazida	C03AA03		53 (1,4)
Espironolactona	C03DA01		28 (0,7)
Pirimetamina	P01BD01		13 (0,3)
Sulfadiazina	J01EC02		13 (0,3)
Dipirona	N02BB02		8 (0,2)
Outros		1.140 (13,6)	8 (0,2)
Total		8.372 (100,0)	3.790 (100,0)

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical. Resultados expressos por n (%).

Considerando o quinto nível da classificação ATC, os medicamentos *off-label* mais prescritos foram gentamicina (17,5%), seguida da ampicilina (15,5%) e amicacina (8,9%). Entre os sem licença, foram mais prescritos: cafeína (75,5%), fenobarbital (15,6%) e sulfato ferroso (5,6%) (Tabela 3).

A análise bivariada revelou associações estatisticamente significativas entre o número de medicamentos utilizados (total, *off-label* e sem licença) e as variáveis explicativas de interesse. Os grupos de muito prematuros e extremos, de menor peso ao nascer, com escore de Apgar no quinto minuto menor que 7, que fizeram uso de manobras avançadas de reanimação na sala de parto e que evoluíram para o óbito utilizaram maior mediana de produtos, considerando tanto o total de medicamentos, quanto os *off-label*. Os medicamentos sem licença foram mais utilizados pelos muito prematuros, com peso ao nascer entre 1.000g e menor que 1.500g e com escore de Apgar no quinto minuto menor que 7 (Tabela 4 e Figura 1).

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou alta prevalência de uso de medicamentos *off-label* e sem licença entre prematuros internados em UTI neonatais no interior da Bahia. A utilização de um maior número desses produtos esteve associada à maior vulnerabilidade desses indivíduos, que tinham menores idade gestacional e peso ao nascer, além de escore de Apgar menor que 7. O maior número de medicamentos *off-label* também apresentou associação com manobras avançadas de reanimação na sala de parto e evolução para o óbito.

As prevalências de uso de medicamentos *off-label* (79,0%) e sem licença (55,5%) encontradas foram superiores às relatadas em trabalhos nacionais e internacionais. Estudo de coorte publicado na Espanha, em 2019, realizado com recém-nascidos admitidos em UTIs neonatais verificou que 57,1% dos pacientes receberam ao menos um fármaco *off-label*, enquanto 32,1% receberam ao menos um medicamento sem licença.⁽¹⁶⁾ Já em estudo italiano de 2010, realizado com recém-nascidos em UTIs neonatais, dos 88 tratamentos ofertados, 54,0% eram de medicamentos *off-label* ou sem licença.⁽⁵⁾ Em outro estudo da República Eslováquia com recém-nascidos, do total de 962 itens prescritos, 43% foram classificados como *off-label* e 4,8% como sem licença em 2015.⁽¹⁷⁾

Numa coorte nacional com duração de 1 ano em UTI neonatal com 220 recém-nascidos, 49,3% das prescrições foram *off-label* e 24,6% foram sem licença.⁽¹⁸⁾ Gonçalves et al.,⁽¹⁹⁾ ao estudarem recém-nascidos admitidos em UTI neonatal de hospital universitário no Brasil, revelaram que 95,5% dos recém-nascidos utilizaram, no mínimo, um medicamento *off-label*, e 30,6% receberam pelo menos um medicamento sem licença. Cabe ressaltar que a maioria dos estudos disponíveis sobre essa temática engloba neonatos de todas as idades gestacionais internados em UTI neonatal, o que difere da metodologia empregada nessa coorte, na qual se optou por pesquisar apenas os prematuros.

A literatura demonstra que o uso de medicamentos sem licença ou *off-label* é muito comum na pediatria, com alta prevalência em UTI neonatal, sobretudo do *off-label*.^(5,19,20) Alguns desses medicamentos têm uso bem estabelecido em protocolos, ensaios clínicos e metanálises, mas ainda não possuem ensaios clínicos controlados que atendam aos critérios estabelecidos pela FDA.⁽²¹⁾ A gravidade dos neonatos e a necessidade de cuidados intensivos podem explicar a prescrição desses medicamentos, visto que esses indivíduos costumam utilizar um grande número de produtos por dia.⁽²²⁾

Neste estudo, as especialidades farmacêuticas classificadas como *off-label* mais utilizadas pelos prematuros foram os

Tabela 4 - Relação das variáveis explicativas de interesse com o número de medicamentos utilizados (total, *off-label* e sem licença)

	n	Mediana	Valor mínimo - valor máximo	Valor de p
Variáveis por uso total de medicamentos				
Idade gestacional				< 0,001*
Moderado/tardio	237	18,0	0 - 177	
Muito prematuro	117	58,0	4 - 217	
Prematuro extremo	46	44,0	0 - 155	
Peso ao nascer (g)				< 0,001*
≥ 2.500	48	7,5	0 - 173	
≥ 1.500 e < 2.500	178	20,5	0 - 138	
≥ 1.000 e < 1.500	122	51,0	0 - 217	
< 1.000	52	49,0	0 - 155	
Apgar no 5o minuto				0,003†
≥ 7	335	28,0	0 - 217	
< 7	54	47,0	0 - 155	
Manobras de reanimação na sala de parto				0,004*
Não	217	26,0	0 - 154	
Apenas VPP5	156	33,0	0 - 177	
Manobra avançada	27	51,0	5 - 217	
Óbito				0,030†
Sim	64	36,5	0 - 217	
Não	336	29,0	0 - 173	
Variáveis por medicamentos off-label				
Idade gestacional				< 0,001*
Moderado/tardio	237	8,0	0 - 139	
Muito prematuro	117	23,0	0 - 161	
Prematuro extremo	46	23,0	0 - 95	
Peso ao nascer (g)				< 0,001*
≥ 2.500	48	6,0	0 - 139	
≥ 1.500 e < 2.500	178	8,5	0 - 119	
≥ 1.000 e < 1.500	122	21,0	0 - 161	
< 1.000	52	26,0	0 - 115	
Apgar no 5o minuto				< 0,001†
≥ 7	335	12,0	0 - 161	
< 7	54	23,5	0 - 107	
Manobras de reanimação na sala de parto				< 0,001*
Não	217	12,0	0 - 119	
Apenas VPP	156	14,0	0 - 139	
Manobras avançada	27	29,0	0 - 161	
Óbito				< 0,001†
Sim	64	27,5	0 - 161	
Não	336	11,5	0 - 139	
Variáveis por medicamentos sem licença				
Idade gestacional				< 0,001*
Moderado/tardio	237	0	0 - 34	
Muito prematuro	117	19,0	0 - 52	
Prematuro extremo	46	5,0	0 - 56	
Peso ao nascer (g)				< 0,001*
≥ 2.500	48	0	0 - 26	
≥ 1.500 e < 2.500	178	0	0 - 52	
≥ 1.000 e < 1.500	122	18,0	0 - 49	
< 1.000	52	5,0	0 - 56	

Continua...

...Continuação

Apgar no 5o minuto				0,020†
≥ 7	335	2,0	0 - 52	
< 7	54	7,5	0 - 56	
Manobras de reanimação na sala de parto				0,050*
Não	217	0	0 - 52	
Apenas VPP	156	5,0	0 - 50	
Manobras avançadas	27	9,0	0 - 56	
Óbito				0,820†
Sim	64	3,0	0 - 37	
Não	336	4,0	0 - 56	

VPP - ventilação com pressão positiva. *Valor de p estimado pelo teste Kruskal-Wallis; †valor de p estimado pelo teste Mann-Whitney.

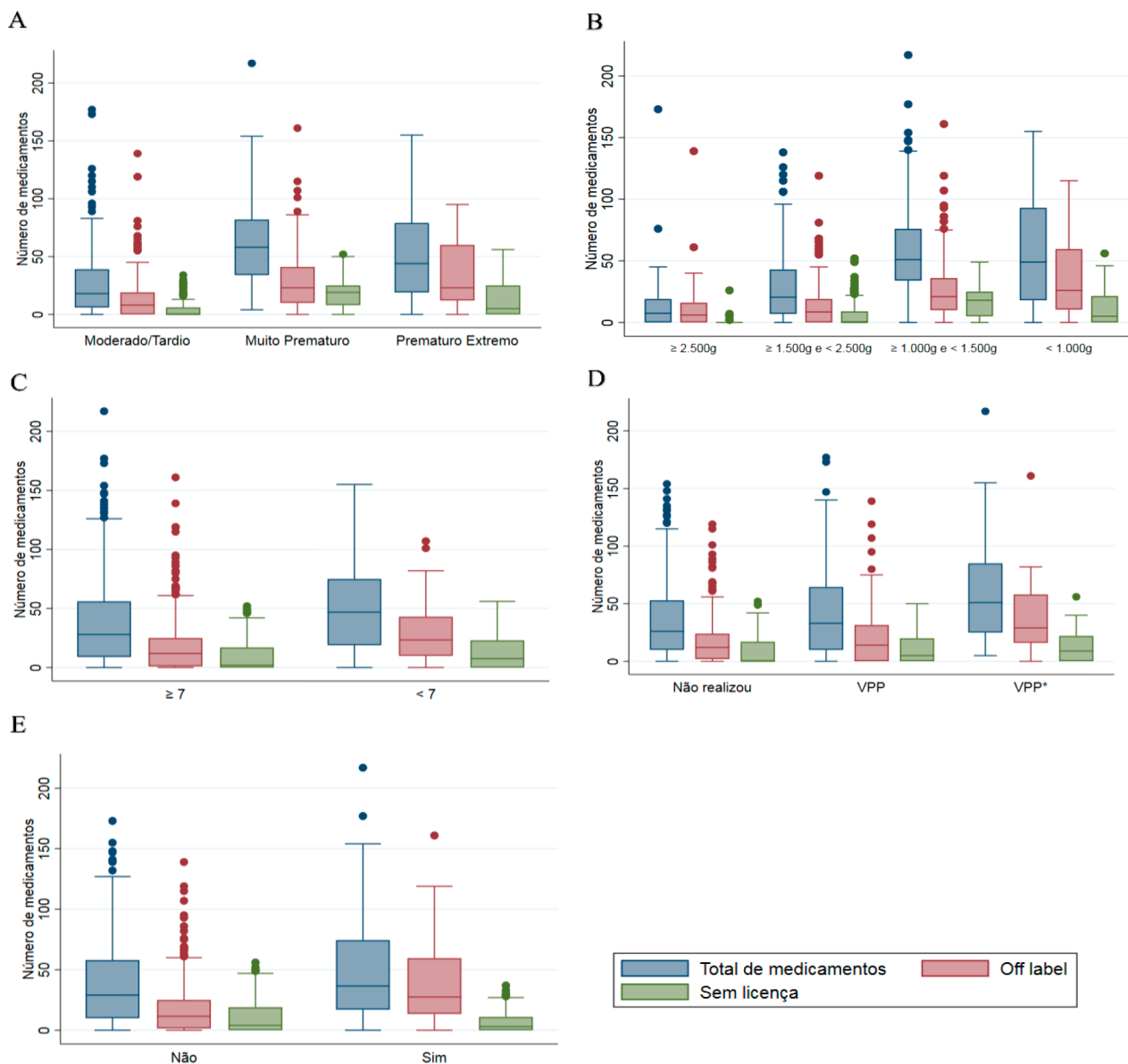


Figura 1 - Boxplot das relações das variáveis explicativas de interesse com o número de medicamentos utilizados (total, off-label e sem licença) por idade gestacional (A); peso ao nascer (B); Apgar no quinto minuto (C); manobras de reanimação em sala de parto (D) e óbito (E).

VPP - ventilação com pressão positiva.

anti-infecciosos de uso sistêmico (63,8%), especialmente a gentamicina e a ampicilina, o que corrobora os achados de outras pesquisas.^(5,17-19,21,23,24) A gentamicina, apesar de ser aprovada para uso em recém-nascidos, de acordo com as especificações do produto, deve ser administrada com intervalos de 8 horas.⁽²⁵⁾ Entretanto, nos protocolos locais, que são baseados em referências pediátricas específicas,⁽²⁶⁾ esse produto é administrado de acordo com peso de nascimento, podendo ser utilizado a cada 24, 36 ou 48 horas. A ampicilina, por sua vez, tem uso aprovado somente a partir de 1 ano de idade, mas há protocolos clínicos pediátricos que recomendam seu uso em neonatos, tanto para fins profiláticos quanto terapêuticos.⁽²⁶⁾ Pesquisa realizada na Arábia Saudita, em 2018, identificou que o antimicrobiano *off-label* mais frequentemente utilizado foi a combinação de piperacilina e tazobactam.⁽²⁴⁾ Enquanto em outro estudo, realizado na Itália, os medicamentos *off-label* mais utilizados foram gentamicina, cefixime, ceftriaxona, piperacilina e amoxicilina.⁽⁶⁾

A heterogeneidade do uso dos subgrupos de antibacterianos utilizados nas UTIs neonatais dos diferentes países reflete a não existência de um consenso baseado em ensaios clínicos para o tratamento e profilaxia das infecções neonatais mais prevalentes, como a sepse. Assim, essa seleção depende da experiência clínica e da política de prescrição de cada hospital.⁽²³⁾

Fluconazol, fentanila, domperidona e ranitidina foram medicamentos *off-label* amplamente utilizados nesta pesquisa, conforme verificado também em outros estudos.^(16,17,21,23,27) O fluconazol foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) para recém-nascidos a termo. Esse medicamento também é utilizado como rotina para profilaxia antifúngica para prematuros, com eficácia controversa na prevenção da candidíase disseminada. Entretanto, as sociedades científicas têm apoiado sua utilização para prematuros abaixo de 1.000g admitidos em UTIs neonatais com elevada prevalência de infecções fúngicas.⁽²⁸⁾

A fentanila está entre os opioides mais prescritos em UTI neonatal, pois sabe-se que a dor é um fator que contribui para o aumento de morbidade e mortalidade em neonatos. Porém, segundo o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), essa especialidade farmacêutica pertence ao grupo de alerta máximo, pois, se administrada incorretamente, a fentanila pode acarretar graves riscos à saúde.⁽²⁹⁾

A ranitidina é utilizada para tratamento da doença do refluxo gastroesofágico, porém sua segurança e eficácia não estão bem estabelecidas para os recém-nascidos, e seu uso está associado com maior tempo de hospitalização, enterocolite necrotizante e óbito.^(30,31)

A cafeína é um medicamento amplamente utilizado nos prematuros internados em UTIs neonatais, constituindo terapêutica de escolha para a apneia da prematuridade. Ela reduz a necessidade de ventilação mecânica, a displasia broncopulmonar e melhora os resultados no neurodesenvolvimento. Neste estudo, a cafeína se apresentou como o medicamento sem licença mais frequente, o que corrobora outras pesquisas.^(16,17,21,23) Ela foi utilizada em formulações manipuladas pelas unidades pesquisadas, pois os hospitais não dispunham do produto licenciado disponível no mercado, possivelmente por seu maior custo.

A dipirona, também encontrada entre os medicamentos sem licença utilizados pelos prematuros, é um analgésico não aprovado pela FDA devido ao risco de induzir à anemia aplásica e à agranulocitose⁽²¹⁾ e por não existirem estudos farmacológicos e clínicos a respeito de seu uso em neonatos.⁽³²⁾ O paracetamol é o único analgésico seguro para os neonatos, porém está disponível apenas para uso oral, o que dificulta sua utilização em pacientes com contraindicações para o uso dessa via, além do início de ação ser lento e com pouca efetividade em processos dolorosos intensos.⁽³²⁾

A associação entre o maior uso de medicamentos *off-label* e a menor idade gestacional e peso de nascimento está em consonância com outros estudos internacionais e nacionais. Sucasas Alonso et al.⁽¹⁶⁾ verificaram que o uso desses produtos ocorreu pela totalidade dos prematuros com idade gestacional < 32 semanas. Resultado semelhante foi encontrado por Costa et al.,⁽¹⁸⁾ para quem 100% dos prematuros com extremo baixo peso foram expostos a pelo menos um medicamento *off-label* e 75,5% dos neonatos nessa classificação utilizaram medicamento sem licença.⁽¹⁸⁾ No Brasil, as frequências da utilização de pelo menos um medicamento *off-label* para prematuros com idades gestacionais inferiores a 28 semanas e 32 semanas foram de 100% e 92,9%, respectivamente.⁽¹⁹⁾ Outros estudos não encontraram os mesmos resultados.^(5,24)

Na Finlândia, pesquisa realizada em um hospital pediátrico também encontrou que as chances de uso de medicamentos *off-label* aumentaram significativamente com o menor peso ao nascer do neonato, além de um maior peso ao nascer diminuir o uso desses medicamentos.⁽³³⁾

Blumer e Reed⁽³⁴⁾ discutem que a imaturidade fisiológica dos prematuros afeta a absorção e a distribuição dos fármacos devido à composição dos compartimentos corporais e aos fatores hemodinâmicos e metabólicos. Além disso, a polifarmácia predispõe à maior incompatibilidade farmacêutica ou à interação entre os produtos e, conseqüentemente, traz maiores riscos de intoxicação ou efeitos adversos dos fármacos.

Estudo de coorte canadense realizado com prematuros com idade gestacional menor que 31 semanas demonstrou associação de melhores escores de Apgar no quinto minuto com a utilização precoce (com menos de 3 dias de vida) de cafeína em seus esquemas terapêuticos, medicamento considerado como sem licença.⁽³⁵⁾ Nesta pesquisa, foi verificado que os menores escores de Apgar no quinto minuto associaram-se com maior utilização de medicamentos *off-label* e sem licença, fato que provavelmente relaciona-se com neonatos portadores de sofrimento fetal ou asfixia neonatal e que consequentemente tiveram maior necessidade de utilização de fármacos.

Nesta coorte, os prematuros que necessitaram de reanimação na sala de parto, por meio do uso isolado de ventilação com pressão positiva ou associado com massagem cardíaca e/ou drogas, demandaram utilização mais ampla de medicamentos de modo geral, incluindo os *off-label* e sem licença, durante o internamento nas UTIs neonatais. Esse fato, provavelmente, relaciona-se com maior instabilidade clínica e vulnerabilidade desses prematuros. Também foi demonstrada associação positiva entre o uso de medicamentos *off-label* e o óbito, resultado observado por Carvalho et al.,⁽²¹⁾ que identificaram associação do uso de prescrições *off-label* e sem licença com medianas elevadas do escore de gravidade *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System* (NTISS), ou seja, os pacientes com maior gravidade.

Dentre as limitações deste estudo, destaca-se o possível viés de informação devido à coleta em prontuários, caracterizado pela dificuldade na obtenção dos dados

que relacionam as características maternas, a gestação e o momento do parto nas coletas nos prontuários. Assim, priorizaram-se as investigações das condições de saúde dos prematuros e a atenção neonatal recebida, dados mais sólidos e fidedignos obtidos nos prontuários.

No período do estudo, as unidades avaliadas não realizavam cálculos de nenhum escore de gravidade, tal como o NTISS. Apesar da possibilidade de sua estimativa de forma retrospectiva, algumas informações necessárias não foram obtidas nos prontuários, o que dificulta a realização de comparações entre as características populacionais de distintas unidades de cuidados intensivos e no próprio serviço ao longo do tempo.

CONCLUSÃO

O estudo vigente é inédito na região e descreve as características dos prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatais expostos ao uso de medicamentos. A prevalência de neonatos expostos a medicamentos *off-label* ou sem licença durante a internação hospitalar foi elevada e associou-se com os prematuros mais imaturos, com pesos menores, escores de Apgar no quinto minuto mais baixos, que receberam reanimação neonatal e evoluíram para o óbito. Os antibióticos e a cafeína foram, respectivamente, os medicamentos *off-label* e sem licença mais utilizados. A elevada exposição de neonatos a medicamentos *off-label* ou sem licença nas unidades neonatais é preocupante. Portanto, tornam-se necessários mais investimentos em estudos para alcançar maior segurança e qualidade da terapêutica medicamentosa empregada em neonatologia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of off-label and unlicensed medications in preterm infants hospitalized in a neonatal intensive care unit.

Methods: This nonconcurrent cohort study included preterm infants admitted to 3 neonatal intensive care units in 2016 and 2017 who were followed up during the neonatal period. The type and number of medications used were recorded for the entire period and classified based on the Anatomical Therapeutic Chemical. Descriptive and bivariate data analyses were performed to assess associations between the number of drugs used (total, off-label and unlicensed) and the explanatory variables of interest.

Results: Four hundred preterm infants received 16,143 prescriptions for 86 different pharmaceuticals; 51.9% of these medications were classified as off-label and 23.5% as

unlicensed. The most prescribed drugs were gentamicin and ampicillin (17.5% and 15.5% among off-label, respectively) and caffeine (75.5% among unlicensed). The results indicated significant associations between the use of off-label drugs and lower gestational age, low birth weight, lower 5-minute Apgar score, advanced resuscitation maneuver in the delivery room and death. The prescription of unlicensed drugs was associated with lower gestational age, low birth weight and 5-minute Apgar score below 7.

Conclusion: Neonates admitted to neonatal intensive care units are highly exposed to off-label and unlicensed medications. Further studies are needed to achieve greater safety and quality of drug therapy used in neonatology.

Keywords: Infant, preterm; Infant, newborn; Intensive care units, neonatal; Drug prescription; Off-label use

REFERÊNCIAS

- Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PM. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2014;5(1):7-11.
- Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;71(1):1-13.
- Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1077-97.
- Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics*. 2003;111(2):291-5.
- Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in neonatal intensive care units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):117-23.
- Dessi 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.
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):498-501.
- Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, Van Den Anker JN; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563-7.
- Santos L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário [dissertação]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
- Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665-70.
- Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55-63.
- Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Fiocruz. Nascer no Brasil: Inquérito Nacional sobre parto e nascimento. Instrumento para coleta de dados no prontuário. [citado 2019 Out 30]; 21p. Disponível em: https://nascernobrasil.ensp.fiocruz.br/?us_portfolio=nascer-no-brasil
- World Health Organization (WHO). Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012. [cited 2019 Oct 30]. Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
- Costa HT. Utilização de medicamentos off-label e não licenciados em terapia intensiva neonatal [dissertação]. Natal: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2017.
- IBM Corporation. IBM Micromedex. [cited 2019 Out 20]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
- Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codias López A, et al. [Use of off-label drugs in neonatal intensive care]. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(4):237-43. Spanish.
- Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, Ondriasova E, Balazova M, Slezakova V, et al. Off label and unlicensed use of medicinal products in the neonatal setting in the Slovak Republic. *Pediatr Int*. 2016;58(2):126-31.
- Costa HT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204427.
- Gonçalves AC, Reis AM, Marçal AC, Bouzada MC. Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. *Braz J Pharm Sci*. 2017;53(3):e00252.
- Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Asim SM. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(4):860-6.
- Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Procianny RS, Silveira RC. 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.
- Kalickstad B, Skjerdal Å, Hansen TWR. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child*. 2010;95(9):745-8.
- Arocas Casañ V, Cabezuolo Escribano B, Garrido-Corro B, De la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish neonatal intensive care unit. *Farm Hosp*. 2017;41(3):371-81.
- Mazhar F, Akram S, Haider N, Hadi MA, Sultana J. Off-label and unlicensed drug use in hospitalized newborns in a Saudi tertiary care hospital: a cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(3):700-3.
- American Academy of Pediatrics. Summaries of Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, American Academy of Pediatrics. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric & neonatal dosage handbook with international trade names index. São Paulo: Lexi-Comp; 2014.
- de Souza AS Jr, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: a descriptive study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):13.
- Kaguelidou F, Pandolfini C, Manzoni P, Choonara I, Bonati M, Jacqz-Aigrain E. European survey on the use of prophylactic fluconazole in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):439-45.
- Instituto for Safe Medication Practices (ISMP). List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
- Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129(1):e40-5.
- Santana RN, Santos VS, Ribeiro-Júnior RF, Freire MS, Menezes MA, Cipolotti R, et al. Use of ranitidine is associated with infections in newborns hospitalized in a neonatal intensive care unit: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):375.
- Guinsburg R. Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(3):149-60.
- Laine N, Kaukonen AM, Hoppu K, Airaksinen M, Saxen H. Off-label use of antimicrobials in neonates in a tertiary children's hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):609-14.
- Blumer J, Reed M. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editores. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p 146-58.
- Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, Shah PS; Canadian Neonatal Network. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):33-8.