

# USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

Use of off-label medications in a neonatal intensive care unit

Erica Inez Alves Koszma<sup>a,\*</sup> , Ana Jovina Barreto Bispo<sup>a</sup> , Isabelle Araujo de Oliveira Santana<sup>a</sup> , Catharine Natielle Oliveira Dias Belarmino dos Santos<sup>a</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar o uso de medicamentos *off-label* (OL), segundo a agência reguladora nacional, em unidade de terapia intensiva neonatal de uma maternidade de alto risco em Aracaju.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, utilizando amostra de conveniência de recém-nascidos (RN) da Unidade Intensiva, que fizeram uso de ventilação mecânica. Consideramos OL o medicamento que não era liberado para uso em RN nos bulários eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da U.S. Food and Drug Administration (FDA).

**Resultados:** A amostra consistiu de 158 neonatos, sendo 58,3% do sexo masculino, 87,7% prematuros e 70,2% com baixo ou muito baixo peso. De acordo com a ANVISA, das 1.167 prescrições analisadas, 440 foram OL, com 98,1% dos RN expostos a pelo menos um desses medicamentos. Já para a FDA, 484 prescrições foram OL, com 75,8% dos neonatos expostos a pelo menos um deles. As medicações OL mais prescritas foram os anti-infecciosos. Neonatos que apresentaram insuficiência respiratória e pneumonia fizeram mais uso deles e não houve relação entre o seu uso e o número de óbitos.

**Conclusões:** Quase todos os RN internados, principalmente os prematuros, foram expostos a pelo menos um medicamento OL, de acordo com a agência reguladora nacional e internacional, durante a internação. Entretanto, isso não teve relação com a frequência de complicações nem de óbitos neonatais.

**Palavras-chave:** Recém-nascidos; Uso de medicamentos; Uso *off-label*; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

## ABSTRACT

**Objective:** This paper aims to analyze the use of off label (OL) medicines, according to the National Regulatory Agency, in a neonatal intensive care unit of a high-risk maternity hospital in Northeast Brazil.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out, using a convenience sample of newborns that used mechanical ventilation at the Intensive Care Unit. As a reference, OL medications were considered for those without an approval for newborn usage by the Brazilian Health Regulatory Agency (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*- ANVISA) and by the Food and Drugs Administration (FDA).

**Results:** The sample consisted of 158 newborns, 58.3% male, 87.7% premature, and 70.2% of low or very low birth weight. According to ANVISA, 440 out of the 1,167 prescriptions analyzed were OL, with 98.1% of newborns exposed to at least one of these drugs. According to the FDA, 484 prescriptions were OL, with 75.8% of newborns exposed to at least one of them. Anti-infectives were the most prescribed OL medications. Neonates who presented respiratory failure and pneumonia used these drugs more often; and there was no relation between their use and the number of deaths.

**Conclusions:** Nearly all newborns at the Intensive Care Units, mainly preterm infants, are exposed to at least one off-label (OL) medication during hospital stay, according to the national and international regulatory agencies. No association was found between off-label prescriptions and the frequency of complications or neonatal deaths.

**Keywords:** Infant, newborn; Drug utilization; Off-label use; Intensive Care Units, Neonatal.

\*Autora correspondente. E-mail: [erica\\_koszma@hotmail.com](mailto:erica_koszma@hotmail.com) (E.I.A. Koszma).

<sup>a</sup>Universidade Tiradentes, Aracaju, SE, Brasil.

Recebido em 19 de março de 2020; aprovado em 14 de junho de 2020; disponível on-line em 04 de janeiro de 2021.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as práticas inseguras e os erros de medicação são duas das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde em todo o mundo.<sup>1</sup> Estima-se que metade dos medicamentos usados no mundo seja prescrita de forma inadequada, tendo consequências que incluem o aumento da morbidade e da mortalidade, gastos com saúde e o desperdício de recursos.<sup>2</sup> Sendo assim, o uso de medicamentos duvidável e incoerente é reconhecido como grande problema global.

A terapia com fármacos *off-label* (OL) está inclusa nesse cenário e ocorre quando um medicamento é prescrito em condições diferentes daquelas preconizadas em bula, referentes à indicação terapêutica, à via e frequência de administração, à posologia, à idade e à apresentação.<sup>3</sup> Apesar disso, o uso de OL pode ser considerado legal, a menos que viole diretrizes éticas ou regulamentos de segurança nacional,<sup>4</sup> sendo frequentemente realizado pelos médicos no interesse de benefício individual do paciente, especialmente em populações que não estão bem representadas em ensaios clínicos, como crianças e gestantes.<sup>5</sup>

Nesse contexto, a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é o local que concentra os principais recursos, humanos e materiais, necessários para dar suporte ininterrupto aos recém-nascidos (RN) que necessitam de cuidados intensivos.<sup>6</sup> Esse cuidado envolve o uso, quase sempre, de uma multiplicidade de medicações, muitas delas sem a devida recomendação em bula para o uso no primeiro mês de vida. Em 2017, o Ministério da Saúde publicou um documento sobre assistência farmacêutica em pediatria, o qual mostrou a escassa participação de crianças em pesquisas, tendo apenas 8% do número total de estudos relacionados a medicamentos, tanto no cenário global quanto no Brasil.<sup>7</sup> Diante desse cenário, fica evidente o quão insuficiente é o embasamento científico sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos nesse grupo de indivíduos, facilitando, assim, o surgimento de reações adversas graves e imprevisíveis,<sup>8</sup> principalmente diante da vulnerabilidade em que se encontram os RN da UTIN.

Estudos em vários países,<sup>9-15</sup> incluindo o Brasil,<sup>16-18</sup> têm mostrado o uso frequente da terapia OL nas UTIN. Apesar de existirem órgãos reguladores de registro de medicamentos, como a Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos (FDA), nos Estados Unidos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para os países da Europa e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda não há uma regulação específica para a população neonatal, o que prejudica a tentativa de diminuir o uso de medicamentos OL nesses indivíduos. A escassez de regulamentação para medicações na população pediátrica, a dessemelhança nos estudos científicos sobre a ação dos fármacos em pediatria e o desconhecimento por alguns profissionais acerca do assunto podem promover o uso, com frequência cada

vez maior, dos OL nessa fase da vida, o que é especialmente mais comum no período neonatal. Isso ocorre, em grande parte, em virtude da dificuldade ética em pesquisas e do impacto biológico que os medicamentos podem trazer a essa população vulnerável.

Sendo assim, há um paradoxo entre incentivo de pesquisas científicas envolvendo neonatos, que visam conhecer a eficácia e a segurança dos fármacos, e preservação das questões éticas relativas à sua vulnerabilidade intrínseca. Diante disso, a presente pesquisa objetivou avaliar a frequência de medicamentos OL prescritos para RN internados em UTI, comparar com uma agência internacional e verificar a associação do número dessas medicações com as variáveis clínicas desses pacientes. Dessa forma, podemos trazer conhecimentos mais recentes e objetivos sobre um tema de tamanha relevância, auxiliando na redução de danos nessa população, já sujeita aos riscos inerentes à gravidade das patologias que levaram à internação e aos inúmeros procedimentos necessários durante seu tratamento.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados diretamente dos prontuários dos neonatos internados na UTIN de uma maternidade de referência em gestações de alto risco, localizada no município de Aracaju (SE). Tratou-se de uma amostra não probabilística, de conveniência, com prontuários selecionados de forma consecutiva no período de junho de 2017 a abril de 2018. Foram incluídos RN com 0 a 28 dias de vida, com tempo mínimo de internação na UTIN de um dia e que fizeram uso de ventilação mecânica invasiva. Excluíram-se os egressos de outras instituições, RN com segunda admissão no período estudado e que não continham todos os dados necessários no prontuário.

Os dados foram coletados do primeiro dia da internação até sete dias após a suspensão da ventilação mecânica. Para organizá-los, foi gerado um formulário *on-line*, o qual era preenchido conforme o prontuário de cada RN admitido na UTIN durante o período de estudo. Não foi feita nenhuma intervenção por parte da equipe de coleta dados em relação aos pacientes, a fim de não modificar padrões de prescrição ou registro médico.

As variáveis estudadas foram: medidas antropométricas ao nascer, suas classificações pelo INTERGROWTH-21st, escore Apgar, variáveis epidemiológicas (sexo, idade gestacional e tipo de parto), motivo da internação, complicações durante a internação (anemia, apneia, atelectasia, necessidade de reintubação, hipertensão pulmonar, infecção, sepse, pneumotórax, pneumonia, insuficiência respiratória, queda de saturação e óbito) e medicamentos administrados.

Foi utilizada a classificação da Anatomical Therapeutic Chemical (ATC),<sup>19</sup> adotada pela OMS, para categorizar as medicações em diferentes níveis, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual

atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são então separados em cinco níveis: 1 — anatômico, 2 — terapêutico, 3 — farmacológico, 4 — químico e 5 — substância química. Neste trabalho, usou-se a classificação no primeiro nível, a qual é subdividida em: A — trato alimentar e metabolismo, B — sangue e órgãos formadores de sangue, C — sistema cardiovascular, D — dermatológicos, G — sistema genito-urinário e hormônios sexuais, H — preparações hormonais sistêmicas, excluindo-se hormônios sexuais e insulinas, J — anti-infecciosos para uso sistêmico, L — antineoplásicos e imunomoduladores, M — sistema musculoesquelético, N — sistema nervoso, P — produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes, R — sistema respiratório, S — órgãos sensoriais, V — vários.

O bulário eletrônico da ANVISA<sup>20</sup> foi utilizado para a avaliação das medicações. Consideraram-se OL aquelas cuja prescrição não estava em conformidade com a autorização de comercialização emitida para a idade e as que não apresentavam bula. A classificação dos medicamentos de acordo com os critérios da FDA foi realizada pelo bulário eletrônico,<sup>21</sup> a fim de comparar nossos resultados com os de uma instituição internacional.

As variáveis foram descritas por meio de mediana e do intervalo interquartil (IIQ), quando contínuas ou discretas, e por meio de frequência absoluta e relativa percentual, quando categóricas. As associações entre variáveis categóricas foram testadas por meio do teste  $\chi^2$  de Pearson. As diferenças de medida de posição foram testadas pelos testes de Mann-Whitney e de Poisson. Aplicamos a regressão de Poisson para avaliar quais fatores influenciaram o maior número de medicamentos. Assim, as variáveis com  $p < 0,2$  no teste de Poisson foram incluídas no modelo, e foram selecionadas pelo método de *backward selection*. O *software* utilizado foi o R Core Team 2018 e o nível de significância adotado foi de 5%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes e sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 68001817.5.0000.5371.

## RESULTADOS

A amostra consistiu em 158 RN. Destes, 95 (60,1%) eram do sexo masculino e um pouco mais da metade (58,2%) nascida via parto cesáreo. A média da idade gestacional foi de 32,5 semanas e a de peso ao nascimento foi de 1,774 g. A caracterização da amostra pode ser verificada na Tabela 1. Os diagnósticos mais comuns na admissão foram desconforto respiratório (80,3%), icterícia (72,7%), infecção (49,3%), sepse (23,4%) e pneumonia (15,1%).

Houve uso de 61 tipos de medicamentos no período estudado e registro de 1.167 prescrições. Todos os RN examinados fizeram uso de alguma medicação, com média de 7,3 delas por neonato. A classe terapêutica mais prescrita foi a de anti-infecciosos para uso sistêmico (classe J), seguida de fármacos para o sistema

nervoso (classe N), respiratório (classe R) e cardiovascular (classe C). Entre essas classes, as que continham maior número de OL foram, em ordem decrescente: classe J (anti-infecciosos), classe N (sistema nervoso) e classe A (trato alimentar e metabolismo). Dipirona, acetaminofeno e succinilcolina, por não constarem na classificação ATC, foram categorizadas como medicamentos não classificados. O número de medicamentos por classe está descrito na Tabela 2.

Das 1.167 prescrições, 440 (37,7%) foram feitas de forma OL, segundo a ANVISA, e 484 (41,5%) segundo a FDA. Quase todos os RN (98,1%) foram expostos a pelo menos um medicamento OL pela ANVISA, perfazendo média de  $2,7 \pm 1,8$  por RN. Em relação à FDA, 78,5% dos RN foram expostos e a média foi de  $3,0 \pm 2,7$  medicamentos OL por paciente. Os OL mais usados, segundo a ANVISA, foram: ampicilina (91,7%), fentanil (37,9%), metronidazol (20,2%) e cefepime (16,4%); de acordo com a FDA, foram amicacina (39,2%), oxacilina (38,6%), fentanil (37,9%) e vancomicina (27,2%).

Dos 61 tipos de medicamentos encontrados, seis (9,8%) continham, pelo bulário da ANVISA, informações apenas para uso adulto. Informações sobre o uso pediátrico (não incluindo neonatos) foram encontradas em 26 (42,6%) bulas. Em 28 (45,9%), observaram-se orientações para uso em neonatos e 11 (18%) especificaram o uso em prematuros.

**Tabela 1** Dados clínico-demográficos dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no período de junho de 2017 a abril de 2018.

	n (158)	%
Sexo		
Masculino	95	58,3
Classificação da idade gestacional ao nascer		
A termo	19	12,2
Pré-termo tardio (34 a 36 semanas)	20	12,9
Pré-termo precoce (<34 semanas)	119	74,8
Peso ao nascer (kg) média (min-máx)	1,7 (0,6-4,9)	
Classificação do peso ao nascer		
Adequado	9	5,9
Insuficiente	12	7,5
Macrossômico	5	3,1
Baixo peso	55	34,8
Muito baixo peso	56	35,4
Extremo baixo peso	21	13,2
Apgar 5º minuto		
Sem asfixia	129	81,6
Asfixia leve	24	15,1
Asfixia moderada	4	2,5
Tipo de parto		
Natural	66	41,7
Cesáreo	92	58,2

**Tabela 2** Número de medicamentos mais usados por classe e por pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no período de junho de 2017 a abril de 2018.

	Medicamentos/ paciente		Nº de medicamentos	Nº de pacientes	% de pacientes	<i>Off-label</i>	
	Média	DP				n	%
Medic. usados	7,3	3,6	1167	158	100		
Medic. <i>off-label</i>	2,7	1,8	440	155	98,1	155	100
Classe A	0,4	0,6	64	49	31,0	25	26,1
Classe C	0,6	0,9	109	71	44,9	12	7,7
Classe H	0,2	0,4	45	45	28,5	0	0,0
Classe J	3,7	2,0	590	155	98,1	150	96,8
Classe N	1,3	1,1	205	119	75,3	76	49,0
Classe R	0,5	0,7	91	80	50,6	4	2,6
Não classificados	0,1	0,3	20	18	11,4	18	11,6

DP: desvio padrão; Medic.: medicamentos; A: medicamentos para trato alimentar e metabolismo; C: medicamentos para sistema cardiovascular; H: medicamentos hormonais sistêmicos, excl. hormônios sexuais e insulinas; J: medicamentos anti-infecciosos; N: medicamentos para sistema nervoso; R: medicamentos para sistema respiratório.

Houve ainda uma medicação que não apresentou bula (polivitamínico). As informações do bulário eletrônico da FDA mostraram que seis (9,8%) fármacos continham informações apenas para uso adulto, 18 (29,5%) informavam sobre uso adulto e pediátrico (não incluindo neonatos), 29 (47,5%) continham informações para uso em neonatos, sendo o uso em prematuros especificado em 18 (29,5%). Além disso, oito (13,1%) não foram encontrados no bulário eletrônico da FDA.

Não houve associação estatística significativa entre a presença de complicações durante a internação e o número de medicamentos OL (2 vs. 2;  $p=0,574$ ), com exceção da insuficiência respiratória (6 vs. 2;  $p=0,001$ ) e da pneumonia (2 vs. 2;  $p=0,024$ ), que, isoladamente, apresentaram associação com o número dessas medicações, conforme evidenciado na Tabela 3. Houve reduzido número de óbitos (5%), sendo a principal causa o choque séptico. Verificou-se, ainda, que não houve associação entre número de óbitos e número de medicamentos OL (2 vs. 2;  $p=0,250$ ).

Associação multivariada mostrou que o uso de oxigênio durante cinco a sete dias ou por mais de 12 dias, com complicações como atelectasia e insuficiência respiratória, associou-se a maior número de medicamentos OL em prematuros tardios (Tabela 4).

**Tabela 3** Complicações durante a internação e uso de medicamentos *off-label* dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no período de junho de 2017 a abril de 2018.

	Nº de medicamentos <i>off-label</i>			p-valor W	Teste de Poisson
	Mediana	IIQ	n		
Presença de complicações					
Sim	2	1,3–4	112	0,574	0,592
Não	2	1–4	46		
Reintubação					
Sim	2	1–4	56	0,990	0,996
Não	2	1–4	102		
Anemia					
Sim	2	1,5–2,5	13	0,401	0,283
Não	2	1–4	145		
Apneia					
Sim	2	1–4	28	0,583	0,535
Não	2	1–4	130		
Atelectasia					
Sim	3	2–4,5	14	0,089	0,066
Não	2	1–4	144		
Choque					
Sim	4	2–0	3	0,201	0,205
Não	2	1–4	155		
Desconforto respiratório					
Sim	2	1–5	31	0,524	0,659
Não	2	2–4	127		
Edema de glote					
Sim	3	1,8–4,3	10	0,431	0,417
Não	2	1–4	148		
Infecção					
Sim	2	1–3	26	0,158	0,065
Não	2	1–4	132		
Insuficiência respiratória					
Sim	6	1,5–7,5	5	0,113	0,007
Não	2	1–4	153		
Pneumonia					
Sim	2	1–2	9	0,024	0,025
Não	2	1–4	149		
Sepse					
Sim	2	1,5–2,5	9	0,227	0,100
Não	2	1–4	149		
Óbito					
Sim	2	1–2,8	8	0,250	0,253
Não	2	1–4	150		

IIQ: intervalo interquartil; n: frequência absoluta; W: teste de Mann-Whitney.

**Tabela 4** Modelo de regressão de Poisson para a quantidade de medicamentos *off-label* oferecidos aos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, no período de junho de 2017 a abril de 2018.

	Exp. (B <sub>adj</sub> )	IC95%	p-valor
Idade gestacional			
Pré-termo precoce	1		
Pré-termo tardio	1,51	1,15–1,99	0,003
A termo	1,30	0,97–1,74	0,074
Dias em O <sub>2</sub>			
Não usou	1		
1 a 4 dias	0,85	0,65–1,11	0,244
5 a 7 dias	2,36	1,58–3,54	<0,001
8 a 12 dias	1,31	0,58–2,96	0,513
>12 dias	3,06	1,44–6,51	0,004
Atelectasia			
Sim	1,63	1,20–2,21	0,002
Não	1		
Insuficiência respiratória			
Sim	1,98	1,30–3,01	0,001
Não	1		

Exp.: exponencial; B<sub>adj</sub>: estimativa do parâmetro ajustado da regressão de Poisson; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

## DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que tanto pela ANVISA quanto pelo FDA grande parte da amostra foi exposta a medicamentos OL (98,1% vs. 78,5%), corroborando uma série de pesquisas pelo mundo que revelam números tão grandes quanto os evidenciados em nossas prescrições. Um estudo prospectivo brasileiro recente analisou, durante um ano em uma UTIN na cidade de Natal (RN), 17.421 itens de prescrição em 220 RN, com base em determinações da FDA, e concluiu que 49,3% das prescrições eram OL e 96,4% dos RN internados receberam essas drogas.<sup>18</sup> Um estudo menor, espanhol, retrospectivo, feito em uma UTIN de hospital universitário, verificou que 41,4% das prescrições eram de medicamentos OL e que 90,2% dos RN receberam pelo menos um deles.<sup>12</sup> Outro estudo espanhol comparou o uso de medicamentos OL em crianças maiores de 28 dias com o uso em RN e concluiu que o número de prescrições OL era maior no grupo dos neonatos (8,3 vs. 6,1 fármacos), o que ratifica a alta frequência desses medicamentos no início da vida.<sup>22</sup> Pesquisa indiana envolvendo 460 neonatos mostrou que, dos 2.642 itens de prescrição, apenas 326 (12,3%) foram usadas de forma OL.<sup>14</sup> Essa análise

prospectiva é a que mais se distancia dos nossos resultados, sendo o *status* OL determinado por uma agência reguladora britânica e considerado quando houve desvio em relação às indicações, doses, formas de dosagem, frequência de administração e idade. Em contrapartida, um estudo de coorte retrospectivo de seis meses, realizado em UTIN no Brasil com 192 RN, obteve o total de 3.290 prescrições, sendo 3.145 (95,6%) feitas de forma OL.<sup>16</sup>

Apesar de haver consenso entre os estudos sobre a elevada frequência do uso de medicamentos OL na UTIN, as diferenças entre os resultados podem estar relacionadas às diversas definições do termo OL e à escolha da agência reguladora utilizada. Deve-se destacar que, no presente estudo, foi adotada a definição recente de medicação OL segundo Aronson e Ferner,<sup>3</sup> e a regulamentação para fármacos vigente no Brasil, a ANVISA. Em nosso estudo, tanto usando o referencial da ANVISA quanto o da FDA, menos da metade dos medicamentos continha informações em bula para uso em RN e, menos ainda, para prematuros. Além disso, apesar de algumas bulas mostrarem que a medicação é de uso pediátrico, elas não apresentam informações sobre sua aplicação nos primeiros 28 dias de vida, gerando conflito de informação: conter o nome pediátrico, mas não abordar a neonatologia. Fica claro que as bulas, na maioria, generalizam o termo pediátrico, sem determinar idades e sem incluir especificações para os neonatos, prematuros e com baixo peso ao nascer, aumentando o número de prescrições OL.

Pode-se verificar que, diante da necessidade do uso, a experiência do pediatra intervencionista ou o protocolo do serviço se sobrepõem à autorização pela agência reguladora do uso do medicamento, já que grande parte dos remédios não são oficialmente indicados para uso em RN. Um estudo chinês realizado em Xangai, com 679 questionários respondidos por pediatras, farmacêuticos, enfermeiros e administradores com qualificação pediátrica em 69 hospitais, mostrou que quase metade dos pediatras reconheceu ter prescrito fármacos OL e concluiu que o principal motivo dessas prescrições foi a falta de informações de dosagem pediátrica na bula,<sup>15</sup> colaborando para que essa ausência tenha sido, também, o *status* mais comum de prescrição OL. Estudo israelense apontou que, nas últimas décadas, as prescrições OL na UTIN não diminuíram e, talvez, até tenham aumentado. Isso parece ocorrer porque a maior parte dos fármacos usados nos RN são antigos e não têm patente, o que limita os incentivos às medidas de regulação do produto. Ademais, quando há regulação, acontece um atraso entre o início da efetivação das medidas regulatórias e a entrada ou retirada dos produtos no mercado.<sup>23</sup> No presente estudo, a maioria dos medicamentos OL também é usada há muito tempo e não possui patente, contribuindo para a dificuldade de regulação pediátrica deles.

Assim como este, diversos estudos mostraram que os neonatos que mais sofrem com essas prescrições são prematuros e com baixo peso ao nascer,<sup>11-14,16-18</sup> já que essa população é majoritária em UTIN.<sup>24,25</sup> Esse fato é importante, visto que no início da vida a filtração glomerular é menor em relação à fase adulta e, além disso, a depuração do medicamento é variável, dependendo de características genéticas (principalmente a ontogenia), ambientais e constitucionais do RN.<sup>26</sup> Além disso, RN prematuros e com baixo peso têm menos tecido muscular e adiposo, maior concentração de água e menor de proteínas, com menor capacidade de ligação e transporte entre elas.<sup>27</sup> Nesses casos, a preocupação não é somente com o uso não autorizado, mas com o número de remédios consumidos pelo RN, já que pode haver interação medicamentosa e aumento dos efeitos colaterais no organismo imaturo.

Em nosso estudo, o grupo de fármacos mais utilizado na UTIN foi o dos anti-infecciosos. A gentamicina, largamente utilizada no período neonatal, foi considerada a droga OL mais usada em estudos semelhantes,<sup>18,28</sup> no entanto, é um fármaco autorizado para uso em RN pela ANVISA. Sendo assim, no presente estudo, a ampicilina foi o antibiótico OL mais prescrito. Esse medicamento faz parte da dupla medicamentosa (gentamicina e ampicilina) de primeira linha no tratamento da sepsé neonatal precoce,<sup>29</sup> o que reforça a necessidade de estudos sobre efeitos adversos e segurança dessa droga em neonatologia.

O grupo dos medicamentos neurológicos entra em segundo lugar no *ranking* dos mais prescritos em nosso estudo. O fentanil, analgésico opioide mais usado na neonatologia, foi o mais frequente. Tal observação provavelmente se deve ao fato de a amostra ser composta de RN que passaram pelo procedimento de intubação. Altas doses dessa droga levam à rigidez muscular e, quando acometem os músculos da respiração, podem afetar a ventilação e até levar o paciente ao óbito.<sup>30</sup> Todavia, Lee et al. analisaram prospectivamente efeitos adversos de 32 medicamentos durante um ano em RN internados na UTIN e não mostraram números alarmantes de efeitos colaterais do fentanil.<sup>10</sup>

No presente estudo, apesar de não ter sido encontrada associação entre número de medicamentos OL prescritos e presença

de complicações durante a internação, de forma isolada, houve uso de maior número desses remédios em prematuros que tiveram complicações como atelectasia e insuficiência respiratória. O surgimento desses quadros, nesse grupo de pacientes, pode ser explicado pelo fato de as principais causas de internação na UTIN serem, justamente, a prematuridade e as doenças do sistema respiratório.<sup>18</sup> Além disso, é importante frisar que, em nosso estudo, 100% dos medicamentos designados ao sistema respiratório foram usados de forma OL.

Um estudo coreano retrospectivo analisou 5.130 prescrições em 2.779 pacientes pediátricos, incluindo neonatos, e demonstrou que crianças que evoluíram para o óbito receberam número maior de medicações OL, mas não houve associação direta entre as duas variáveis, o que sugere que a gravidade da doença é que estaria relacionada à quantidade de medicamentos utilizados, incluindo os de uso OL, e também à causa do óbito.<sup>10</sup> A presente investigação também não mostrou associação entre aumento da frequência de óbitos e número de medicamentos OL administrados. Óbitos e suas causas não foram abordados em outros estudos como este, sendo um diferencial desta pesquisa.

Os resultados do nosso estudo, mesmo com a limitação de ele ter sido realizado em uma única unidade de saúde, correspondem à realidade encontrada em outras pesquisas. O cenário mostrado sugere ser fundamental que a ANVISA execute uma vistoria das bulas medicamentosas, a fim de oferecer mais respaldo aos profissionais que realizam as prescrições e, sobretudo, mais segurança aos pacientes que necessitam do uso das medicações. Diante das dificuldades éticas na realização de ensaios clínicos com essa finalidade, esse tipo de estudo retrospectivo sobre medicamentos OL em neonatologia poderia ser utilizado por agências reguladoras para a revisão de bulas medicamentosas.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO global patient safety challenge: medication without harm. Geneva: WHO; 2017.
2. World Health Organization. The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences. Geneva: WHO; 2012.
3. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2615-25. <https://doi.org/10.1111/bcp.13394>
4. 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;185:544-8.

5. World Health Organization. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2017.
6. Brazil. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: intervenções comuns, icterícia e infecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
7. Brazil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência farmacêutica em pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
8. Wang J, Avant D, Green D, Seo S, Fisher J, Mulberg AE, et al. A survey of neonatal pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in pediatric drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:328-35. <https://doi.org/10.1002/cpt.149>
9. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:612-20. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12440>
10. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, et al. Safety and efficacy of off-label and unlicensed medicines in children. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e227. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e227>
11. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Off-label and unlicensed drug use: results from a pilot study in a pediatric intensive care unit. *An Pediatr (Barc).* 2017;86:28-36. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026>
12. Casañ VA, Escribano BC, Garrido-Corro B, Murie PC, Álvarez MJ, Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. *Farm Hosp.* 2017;41:371-81. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10691>
13. Mesquita M, Godoy G, Cabral MS, Zavala R, Espínola E, Genes L. Prescription of off-label and unlicensed drugs in hospitalized newborns: a multicenter study in five hospitals in Greater Asunción, Paraguay. *Pediatr. (Asunción).* 2014;41:208-14.
14. Chauthankar AS, Marathe PA, Potey A, Nanavati RN. Drug utilization in Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary-care hospital in Mumbai, India. *Indian Pediatrics.* 2017;54:931-4. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1184-1>
15. Mei M, Xu H, Wang L, Huang G, Gui Y, Zhang X. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China: a questionnaire-based study. *BMC Pediatr.* 2019;19:281. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1664-7>
16. Souza Junior AS, 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;16:13. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8>
17. 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;53:1-10. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300252>
18. Costa HT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. *PLoS ONE.* 2018;13:e0204427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204427>
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [homepage on the Internet]. ATC/DDD Index 2020 [cited 2020 Mar 7]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
20. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde [homepage on the Internet]. Bulário eletrônico: ANVISA [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://portal.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/servicos/bulario-eletronico-anvisa>
21. US Department of Health and Human Services [homepage on the Internet]. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Silver Spring: US Department of Health and Human Services [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
22. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva.* 2016;40:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.007>
23. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in pediatric and neonatal intensive care units: no change over a decade. *Adv Ther.* 2018;35:1122-32. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0732-y>
24. Dias JP, Costa MC, Sette DS, Nobre LN. Perfil clínico de neonatos internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal. *Braz J Develop.* 2019;5:22296-309. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-356>
25. Damian A, Waterkemper R, Paludo CA. Profile of neonates hospitalized at a neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *Arq Ciênc Saúde.* 2016;23:100-5.
26. van den Anker J, Allegaert K. Clinical pharmacology in neonates and young infants: the benefit of a population-tailored approach. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012;5:5-8. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.65>
27. Margotto PR, Rodrigues DN. Assistência ao recém-nascido de risco. 2ª ed. Brasília: Margotto; 2004.
28. 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;58:126-31. <https://doi.org/10.1111/ped.12771>
29. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM). Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica. Protocolo Clínico (PC): Condutas médicas na sepse neonatal precoce e tardia. Uberaba (MG): EBSERH; 2019.
30. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36:795-822. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36722-0](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36722-0)