FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

Utilização de medicamentos antimicrobianos *off-label* em UTI neonatal: uma revisão

DÉBORAH DE AQUINO ALVES

Campina Grande

2022

DÉBORAH DE AQUINO ALVES

Utilização de medicamentos antimicrobianos *off-label* em UTI neonatal: uma revisão

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Prof. Dra. Caroline Uchôa Souza Carvalho

Campina Grande

2022

DÉBORAH DE AQUINO ALVES

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS OFF-LABEL EM UTI NEONATAL: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 15 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Caroline Uchôa Souza Carvalho

Profª. Drª. Caroline Uchôa Souza Carvalho

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado

Profª. Drª. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo Furtado

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Wilma Raianny Vieira da Rocha

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecer a Deus, pela minha vida, e por ter me permitido ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização do curso.

A minha mãe Marilene, que me incentivou nos momentos difíceis e por sempre estar ao meu lado ao longo de todo o período em que me dediquei a este curso.

Ao meu pai Rafael (*in memorian*) que sempre cuidou de mim até o último instante da sua vida e sonhou junto à minha mãe a ver uma filha formada. Suas lembranças me inspiram.

Agradeço a todos os meus professores do curso pela excelência e todo o conhecimento passado durante essa trajetória, a minha banca avaliadora pelos concelhos e orientações.

Aos colegas que de alguma forma, durante esses cinco anos contribuíram com a realização da graduação em farmácia. Agradeço as minhas amigas Letícia e Raquel que foram essenciais para minha conclusão, principalmente durante o nascimento de Pietro, sem a ajuda e apoio de vocês não conseguiria chegar até aqui.

RESUMO

No período neonatal, o recém-nascido é bastante vulnerável principalmente aqueles nascidos prematuros, necessitados de terapia farmacológica ou não, precisam de cuidados integrais e estruturas técnicas adequadas para assistência especializada. Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) menos da metade dos medicamentos utilizados contém informações sobre o uso em recém-nascido sendo assim utilizando-os de forma *off-label.* Uso *off-label* é caracterizado pelo uso do medicamento em situação diferente da orientada pela agência reguladora do país em respeito à indicação terapêutica, via de administração, dose e a idade. O presente trabalho teve como base um levantamento da literatura para construção de uma revisão integrativa, que analisaram a utilização de medicamentos antimicrobianos de uso *off-label* em UTIN e medidas para seu uso racional. Foi realizada a sondagem dos artigos a partir das bases de dados em geral do SciELo e PubMed, além de bases secundarias como google acadêmico, ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Aos critérios usados para a exclusão foram estudos repetidos nas bases de dados, e após a leitura do tema e resumo excluídos aqueles julgados não compatível com o estudo. Os critérios de inclusão de artigos se deram por aqueles que abordassem a temática e objetivo do trabalho com datas de publicação nos últimos 10 anos (entre 2012 e 2022), em idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados 82 trabalhos para leitura detalhada dos quais 57 foram utilizados para a construção desse estudo. Utilizando descritores em ciência da saúde como termos: UTI Neonatal; uso *off-Label*; antimicrobianos em neonatologia; anti-infecciosos; farmacêutico hospitalar. Em inglês: intensive care units, neonatal; *off-label* use; anti-infective agents. Em espanhol: Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal; uso Fuera de lo Indicado Antiinfecciosos Com o nascimento prematuro pode-se haver complicações que levam a necessidade de admissão e maior tempo de internação em UTIN e terapia farmacológica, uma das classes de medicamentos de uso imprescindível, mas muitas vezes não licenciado para neonatos, é a dos antimicrobianos. A maioria dos estudos sobre o tema não detalhou as motivações práticas para as prescrições, no entanto, devido à quadros de infecções graves nessa faixa etária, torna-se uma prioridade clínica para os neonatologistas prescritores desta tipologia. O uso inadequado ou prolongado, podem vir a promover a aparição de cepas resistentes às opções farmacológicas atuais. Efetivando a importância de notificações às agências reguladoras sobre o aparecimento de efeitos inesperados ou não previstos dos medicamentos, estudos em neonatologia e a inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional da UTIN a fim de promover uma farmacoterapia adequada e racional.

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

ABSTRACT

In the neonatal period, the newborn is very vulnerable, especially those born prematurely, in need of pharmacological therapy or not, who need comprehensive care and adequate technical structures for specialized assistance. In the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), less than half of the drugs used contain information about their use in newborns, thus using them *off-label*. Use *off-label* is characterized by the use of the drug in a situation different from that recommended by the country's regulatory agency in terms of therapeutic indication, route of administration, dose and age. The present work was based on a literature survey for the construction of an integrative review, which analyzed the use of off-label antimicrobial drugs in NICUs and measures for their rational use. The survey of articles was carried out from the general databases of SciELo and PubMed, in addition to secondary databases such as academic google, ministry of health, National Health Surveillance Agency (ANVISA). The criteria used for exclusion were repeated studies in the databases, and after reading the theme and abstract, those judged not compatible with the study were excluded. The criteria for inclusion of articles were given by those that addressed the theme and objective of the work with publication dates in the last 10 years (between 2012 and 2022), in Portuguese, English and Spanish. 82 works were selected for detailed reading, of which 57 were used for the construction of this study. Using health science descriptors such as: Neonatal ICU; *off-label* use; antimicrobials in neonatology; anti-infectives; hospital pharmacist. In English: intensive care units, neonatal*; off-label* use; anti-infective agents. In Spanish: Neonatal Intensive Care Units; Fuera de lo Indicado use Antiinfectives With premature birth, there may be complications that lead to the need for admission and longer stay in the intensive care units and pharmacological therapy, one of the essential drug classes, but often not licensed for neonates, is that of antimicrobials. Most studies on the subject did not detail the practical motivations for prescriptions, however, due to severe infections in this age group, it becomes a clinical priority for neonatologists who prescribe this typology. Inappropriate or prolonged use may promote the appearance of strains resistant to current pharmacological options. Implementing the importance of notifying regulatory agencies about the appearance of unexpected or unforeseen effects of drugs, studies in neonatology and the insertion of the pharmacist in the multidisciplinary team of the intensive care units in order to promote adequate and rational pharmacotherapy.

Keywords: Newborns; antimicrobials; *off-label* use; Neonatal Intensive Care Unit.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO *7*

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 9

2.1 Conceitos gerais e incidências de neonatos 9

2.2 Nascimento prematuro e cuidados na UTI Neonatal 10

2.3 Principais complicações em recém-nascidos 11

2.4 Utilização de medicamentos off-label em pacientes neonatos 12

2.4.1 A utilização dos antimicrobianos nos neonatos 13

2.5 O papel do farmacêutico clinico hospitalar 15

3 METODOLOGIA 17

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....18

4.1 Prescrições off-label de medicamentos antimicrobianos 18

4.2 Problemas relacionados aos medicamentos de uso em neonatos 21

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....24

REFERÊNCIAS.....25

1 INTRODUÇÃO

A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é direcionada a neonatos que necessitam de cuidados integrais e estruturas técnicas adequadas para assistência especializada, sendo em sua maioria oriundos de partos prematuros (KOSZMA et al., 2021).

Durante o período que um neonato está em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) coincide de grande maioria necessitar de terapia farmacológica, sendo na maior parte dos casos utilizada de forma *off-label* que é caracterizada pelo uso do medicamento em situação diferente da orientada pela agência reguladora do país em respeito à indicação terapêutica, via de administração, dose e a idade. (ADRIANO et al., 2022).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão que representa o Ministério da Saúde, no que se vincula à regulamentação e registros de medicamentos (CARVALHO et al., 2012). Internacionalmente a Food and Drug Administration (FDA) é uma das agências regulamentadoras, com sede nos Estados Unidos, referência para agências de vários países, incluindo a ANVISA (COSTA et al., 2020).

Apesar dessa referência o uso *off label* de medicamentos varia de acordo com o país. Um medicamento que seja de uso não estabelecido em bula no Brasil, pode já estar aprovado em outro país. No entanto, os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente, representando uma alternativa para tratamentos ainda não estabelecidos (ANTÔNIO; DE ALENCAR ARAÚJO; DE SOUSA, 2021).

Para a concessão e renovação do registro de medicamentos é necessário apresentar relatórios de segurança e eficácia. Uma vez comprovadas cientificamente, a ANVISA aprova a utilização do novo medicamento através de um registro, a bula constitui um documento vinculado ao medicamento (STAFFORD, 2008; HAI, 2018).

Menos da metade dos medicamentos utilizados em UTIN contém informações sobre o uso em recém-nascidos e os de uso pediátrico não apresentam informações sobre a utilização no primeiro mês de vida. Embora que no uso *off-label* as prescrições não são semelhantes a autorização comercializada é uma considerada

prática legal ao menos que não viole diretrizes éticas ou regulatórias de segurança (KOSZMA et al., 2021).

Dentre as apresentações de fármacos mais utilizados de forma *off-label* em UTIN estão os antimicrobianos, medicamentos com capacidade de reduzir ou eliminar o crescimento microbiano. Sendo o agente etiológico necessário a utilização apenas no tratamento de infecções microbianas a qual apresenta sensibilidade ao uso dessa classe farmacológica (OLIVEIRA, et al. 2021).

A utilização desses medicamentos se torna recorrente pelo fato de os neonatos prematuros passarem por complicações ao nascer, em sua maioria são cardiorrespiratórias, baixo peso, problemas metabólicos e infecções (BONAN et al., 2015). A infecção mais frequente é a sepse predisposta na maioria dos neonatos prematuros de baixo peso, sendo responsável por grandes elevações de mortalidade e morbidade na maioria dos países (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Tendo em vista o índice de uso de antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva neonatal, e o uso inadequado ou prolongado, podem vir a promover a aparição de cepas resistentes às opções farmacológicas atuais (SILVA; SILVA, 2015). Este fato, em conjunto com o número limitado de medicamentos aprovados para uso em recém-nascidos, leva a reflexão da necessidade em discutir medidas que ofereçam mais segurança para terapêutica deste grupo específico (COSTA, et al. 2021).

Como normalmente os neonatos não participam dos ensaios clínicos, existe uma alta prevalência de uso de medicamentos *off-label* (VIEIRA et al., 2021). Uma motivação para esta decisão seria a de promover o acesso a tratamentos inovadores ou atender às necessidades dos pacientes, principalmente quando não há outras opções (SCHRIER et al., 2020).

Diante do exposto, este trabalho objetiva realizar um levantamento bibliográfico de trabalhos que analisaram a utilização de medicamentos antimicrobianos de uso *off-label* em UTIN e implementação de medidas para seu uso racional.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Conceitos gerais e incidências de neonatos

A duração da gestação é medida a partir do primeiro dia do último período menstrual normal, sendo assim a idade gestacional é expressa em dias ou semanas completas. Os neonatos são considerados pré-termo ou prematuros aqueles nascidos antes de 37 semanas completa de gestação, os a termo são nascidos de 37 semanas a menos de 42 semanas completas e os pós termos de 42 semanas completas ou mais (BRASIL, 2021).

Dentre a classe dos pré-termos ainda a subdivisões: prematuros extremos nascidos de 22 a menos de 28 semanas, prematuros severos nascidos de 28 a menos de 32 semanas e prematuros moderados ou tardios nascidos de 32 a menos de 37 semanas (MARTINELLI et al, 2021).

Em termos mundiais, cerca de 15 milhões de bebês passam por nascimento prematuro anualmente (WHO, 2018). Dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde (SUS) informam que, em 2019, 11% dos nascidos vivos no Brasil foram prematuros; em 2020, 11,31%; e, em 2021, 12,19% (BRASIL, 2021).

Entre os anos de 2012 a 2019, foram registrados 23.059.611 nascidos vivos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), onde destes nascimentos, 20.574 (0,09%) eram prematuros extremos, 122.132 (0,53%) prematuros severos e 2.188.723 (9,49%) prematuros moderados ou tardios (MARTINELLI et al, 2021).

Segundo Martinelli e colaboradores (2021) em discussão sobre a temática, destacaram que a região Norte e Nordeste do Brasil apresentaram redução no crescimento nas proporções de prematuridade moderada e tardia no mesmo período.

Esses dados demonstram que apesar da redução no Brasil, a proporção de prematuridade ainda é elevada variando de 10,87% a 9,95% em comparação com países do continente Europeu, onde o índice atinge 8,7% (CHAWANPAIBOON et al., 2019). Muito se discute sobre o fato, uma vez que, no Brasil há a tendência dos partos agendados, através de procedimentos cesarianos, onde muitas vezes a gestação ainda não está completa (DA SILVA; FENSTERSEIFER, 2015).

No entanto, a incidência da prematuridade é variável e decorre de fatores diversos ligados à aspectos sociais, biológicos, étnicos, comportamentais, entre outros (CARVALHO et al, 2021). Fatores ditos epidemiológicos, como baixos números de consultas médicas no pré-natal, influenciam no número de partos prematuros, foi observado que um maior número de consultas pré-natal, reduz a possibilidade de prevalência desta condição (MARTINELLI et al, 2021).

Hábitos como o fumo, consumo de bebidas alcoólicas e de drogas ilícitas, também interferem na qualidade da gestação. O nível de instrução corrobora com todos os fatores, uma vez que, o conhecimento dos cuidados e necessidades de uma gestante elevam a seguridade dessa condição fisiológica (CARVALHO et al., 2021).

Mães com idade de 10 a 14 anos e de 45 anos ou mais são mais propensas a terem neonatos pré-termo (MARTINELLI et al, 2021). A imaturidade biológica presente na gravidez na adolescência é fator de agravo tanto a saúde materna, como complicações perinatais, idades maternas mais avançadas também elevam as taxas de prematuridade (TRIGO et al., 2020).

Apesar dos índices de prematuridade ainda serem elevados, o Brasil tem mostrado uma tendência em reduzir estes números, o que pode estar relacionado a um maior conhecimento e discussão sobre o assunto entre a comunidade e profissionais de saúde, já que o fenômeno ocorre principalmente em mulheres em condições socioeconômicas mais vulneráveis (MARTINELLI et al., 2021).

2.2 Nascimento prematuro e cuidados na UTI Neonatal

O nascimento pré-termo amplia as taxas de morbimortalidade entre neonatos, contribuindo para ocorrência de sequelas de saúde que poderão surgir à medida que o recém-nascido se desenvolve. O ambiente uterino constitui uma acomodação apropriada para o desenvolvimento, o parto ocorrendo antes do tempo ideal promove estímulos sensoriais que não podem ser processados como ocorreria com um neonato a termo, sendo necessária a hospitalização do bebê em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), garantindo cuidados essenciais para sua sobrevivência (BONAN et al., 2015).

Durante o processo de cuidar pode acontecer eventos indesejados, mesmo com o intuito de tratar um paciente, condições como permanecer muito tempo no ambiente hospitalar e múltiplas intervenções também propõem efeitos inconvenientes (LANZILLOTTI et al., 2015). O manejo dos pacientes em internação na UTIN, pode gerar diversos eventos adversos, intencionais ou não, dentre os eventos indesejáveis estão os relacionados as atividades terapêuticas, infecções relacionadas à assistência à saúde, complicações cirúrgicas e eventos adversos a medicamentos (EULMESEKIAN et al., 2020).

Algumas eventualidades são passíveis de previsibilidade, havendo a possibilidade de se evitar possíveis erros com consequências subjacentes ao paciente. Eventos definitivamente, evitáveis são os resultantes de execução, onde uma ação não planejada ou erro de planejamento, representam um problema na qualidade da assistência dos profissionais envolvidos (EULMESEKIAN et al., 2020; LANZILLOTTI et al., 2015).

Demonstrando incidentes evitáveis decorrentes da assistência, frequentemente verificados em UTIN, estão a dosagem incorreta de medicamentos, prescrição inadequada ou ausência de prescrição necessária ou falhas na administração por técnica ou via inadequada (LANZILLOTTI et al., 2015).

Sabe-se que para que chegue até momento de o medicamento ser administrado ao paciente, várias etapas e processos ocorrem com a participação da equipe multidisciplinar, como reconstituições, diluições, fracionamento e os cálculos para dosagem correta, exigindo maiores conhecimentos e especializações por parte destes profissionais (LANZILLOTTI et al., 2015).

Observa-se que o planejamento e fortalecimento de ações assistenciais, voltadas à promoção da saúde materna e neonatal, visando a minimização de seus agravos, além de um melhor manejo e adoção de práticas seguras pelos profissionais de saúde atuantes em UTIs neonatais, podem promover subsídios para uma melhor compreensão da assistência prestada, evitando eventos adversos (MARTINELLI et al, 2021; LANZILLOTTI et al., 2015).

2.3 Principais complicações em recém-nascidos

As principais complicações encontradas são as cardiorrespiratórias, metabólicas, infecciosas, hemorragia intracraniana, baixo peso ao nascer, o que leva

a necessidade de admissão e maior tempo de internação em UTIN, além de sequelas e complicações de longo prazo (GONÇALVES et al., 2015).

Um fator presente constantemente nos nascimentos prematuros é a sepse neonatal, que se agrava com o tempo de permanência na UTIN, pacientes nesta condição possuem chances aumentadas do desenvolvimento da doença de maneira tardia (DE LIMA et al., 2015). Devido às barreiras cutâneas, mucosas, produtoras de imunoglobulinas e do sistema complemento se apresentarem pouco desenvolvidas no recém-nascido, há uma maior predisposição ao risco de desenvolvimento de infecção (SILVA et al., 2015).

Sendo uma infecção generalizada, a sepse pode ter origem do próprio ambiente hospitalar, decorrente do próprio cuidado dispensado, como utilização de cateteres venosos, ventilação mecânica e lesões na pele. Os procedimentos invasivos são os principais fatores associados a ocorrência de sepse, sendo imprescindível o diagnóstico primário para que não evolua para o quadro clínico mais grave de choque séptico, coagulação disseminada ou óbito (SILVA et al., 2015).

A insuficiência respiratória e sepse são os quadros clínicos frequentes que requerem maiores cuidados relacionados à assistência dos neonatos (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

A apneia é uma das ocorrências mais apontadas, que consiste em uma ausência de respiração por alguns segundos, na prematuridade episódios deste tipo são corriqueiros devido ao sistema respiratório imaturo (BONAN et al., 2015). Os nascidos internados na UTIN, quando em desconforto respiratório, necessitam de suporte de ventilação, podendo ser utilizada de forma não invasiva com ventilação mecânica não invasiva (NIMV) e terapia de alto fluxo com cânulas nasais ou de maneira invasiva que é o mais utilizado realizando uma aspiração endotraqueal. Essa técnica de aspiração é utilizada para retirada de secreções pulmonares, traqueobrônquicas e orofaríngeas (GONÇALVES et al., 2015; LUJÁN et al., 2021).

2.4 Utilização de medicamentos *off-label* em pacientes neonatos

A farmacoterapia é uma ferramenta poderosa para melhorar o desfecho clínico, no entanto, problemas relacionados ao uso de medicamentos, como os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM), levam a discussão sobre o uso de fármacos em crianças neonatais (DIEL, 2020).

Apesar dos EAM serem independentes da dose, pacientes desta faixa etária rotineiramente recebem medicamentos de uso *off label*, além da polifarmácia, formulações inadequadas, variabilidade nas práticas de dosagem, dificuldades para avaliar os efeitos farmacodinâmicos, imaturidade metabólica e disfunção de órgãos, que levam a um maior risco de EAM (SPIRONELLO; CUMAN, 2019).

A população de recém-nascidos representa pacientes diferenciados em vários aspectos, sobretudo quanto utilização de medicamentos, uma vez que, a própria prematuridade e o baixo peso ao nascer, influenciam diretamente a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos administrados, gerando discussões científicas sobre a segurança e benefício do uso da farmacoterapia em indivíduos com essas características (COSTA et al., 2018; FLOR-DE-LIMA; ROCHA; GUIMARÃES, 2012).

De acordo com a gravidade do quadro clínico ao nascer, há a necessidade de internação em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), onde além de procedimentos invasivos, a equipe assistencial multiprofissional maneja a utilização de medicamentos, que em muitas ocasiões, não realizaram ensaios clínicos randomizados nesta faixa etária. Ocorre que ensaios clínicos desenvolvidos na área da pediatria envolvem conflitos éticos, devido à particularidade da fisiologia deste grupo, além da falta de financiamento, embora que regulamentos e esforços científicos estejam sendo desenvolvidos para ampliar o conhecimento (JOSEPH; CRAIG; CALDWELL, 2015).

Outro perfil associado aos recém-nascidos prematuros, expostos a medicamentos de uso *off-label,* é o baixo peso ao nascimento. A imaturidade fisiológica, em conjunto com a composição corporal, pouco tecido muscular e adiposo e maior percentual de água, levam a respostas farmacológicas diferenciadas, elevando a incidência de eventos adversos relacionados a medicamentos em neonatos (CARVALHO et al., 2012; KOSZMA et al., 2021). Suplementarmente, há associação significativa entre nascimento prematuro, tempo de internação e maior frequência de prescrição *off-label* (ALONSO et al., 2019).

2.4.1 A utilização dos antimicrobianos nos neonatos

Os antimicrobianos são fármacos que têm a capacidade de inibir o crescimento de microorganismos e correspondem a uma classe bastante utilizada

nos hospitais, sendo necessária quando o agente etiológico é sensível a esta classe farmacológica HENAO et al., 2021).

Sendo a classe de medicamentos mais utilizadas de maneira *off-label* em recém-nascidos (CARVALHO et al., 2012; KOSZMA et al., 2021; VIEIRA et al., 2021). Os diagnósticos comumente vistos pelos estudos são os relacionados ao trato respiratório e infecções (VIEIRA et al., 2021).

São indicados para o uso em recém-nascidos, a gentamicina que contém doses adequadas para neonatos a partir da primeira semana pós natal, sendo utilizado para o tratamento de sepse. A ampicilina contém informações de administrações na neonatologia a partir do primeiro ano de vida, porém é utilizada em conjunto a cefotaxima para casos de sepse neonatal (SANTOS et al., 2021; BEZERRA et al, 2021).

Os neonatos, principalmente os prematuros, devido apresentar maior risco de infecções, são propostos a utilização de terapias empírica que se têm relação às experiências vividas pelo prescritor e é utilizada na maioria dos casos, surgindo com a utilização de medicamentos *off-label* na maioria das unidades de terapia intensiva neonatal, devido a não possuírem doses adequadas para o tempo de vida e peso desses pacientes (BEZERRA et al, 2021).

Devido à escassez de estudos e ensaios clínicos voltados para uso pediátrico, alto índice de reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e intoxicações, faz-se necessário a busca por maiores evidências que garantam a segurança no uso desta terapêutica, interação medicamentosa e intoxicação, uma vez que a prática não é contraindicada (DOS SANTOS; DE OLIVEIRA, 2021).

É de grande importância o uso racional e adequado para esses agentes farmacológicos, pois eles não afetam somente os pacientes que os utilizam, mas também interferem no ambiente hospitalar, pelo fato de ocorrer alteração da ecologia microbiana, onde a utilização inadequada aumenta a ocorrência de microorganismos resistentes. (MIRANDA et al,. 2021)

A resistência microbiana resulta em diversos problemas como infecções mais complicadas, aumento da mortalidade, maior tempo de internação hospitalar, comprometimento da profilaxia cirúrgica e de outros procedimentos (SANTOS et al., 2021; BEZERRA et al, 2021).

2.5 O papel do farmacêutico clinico hospitalar

Diante da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 585 de 29 de agosto de 2013 que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 675 de 31 de outubro de 2019 que regulamentam as atribuições clínicas em unidades de terapia intensiva, relaciona-se à segurança do paciente junto à gestão da qualidade e à eficiência, dos cuidados farmacêuticos para segurança do paciente (BRASIL, 2019).

A inserção do farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar, analisando prontuários e prescrições, demonstrou que suas intervenções ao detectar problemas relacionados aos medicamentos, tais como efetividade e segurança foram extremamente satisfatórias para garantir o uso racional dos medicamentos (LANZILLOTTI et al., 2015; MALFARÁ et al., 2018; NUNES; XAVIER; MARTINS,2017).

Devido ao ambiente de terapia intensiva envolver procedimentos e terapias medicamentosas complexas, exige a participação de uma equipe multidisciplinar, com a inserção do farmacêutico nesta equipe (RUBIO et al., 2019).

Percebe-se que o uso de medicamentos de maneira *off-label*, vem crescendo, um exemplo foi o uso de medicamentos durante a pandemia do vírus SARS-CoV-2, onde o uso de medicamentos diferente do aprovado em bula ou não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária, eleva sobremaneira o risco de problemas relacionados a medicamentos. A importância das atribuições clínicas do farmacêutico hospitalar demonstra ser essenciais no que diz respeito às medidas e cuidados relacionados ao uso de medicamentos. Além do que, o farmacêutico quando inserido na equipe multiprofissional promove o uso racional e farmacoeconomia reduzindo os custos com a assistência (TRITANY; TRITANY., 2020).

Em 2017, o Ministério da Saúde publicou um guia de estratégias e recomendações sobre a ampliação de acesso a medicamentos adequados para crianças. Versando sobre a produção de fármacos seguros e apropriados, aspectos regulatórios, educação multiprofissional para o uso racional de medicamentos para esta faixa etária, dentre outras diretrizes. Para os neonatos em internação na

Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, o guia visa a sistematização de rotinas e o monitoramento do uso de medicamentos, com o objetivo de coletar dados estatísticos e epidemiológicos, produzindo assim, evidências científicas que promoveram a capacitação dos profissionais da assistência (BRASIL, 2017).

3 METODOLOGIA

O presente trabalho teve como base um levantamento da literatura para construção de uma revisão integrativa, em relação a utilização de antimicrobianos *off-label* em unidades intensivas neonatais e o foco se norteou em estudos que se abrange a temática e resolutivas dispostas sobre a utilização e/ou melhoramento durante a prática, promovendo menores risco aos pacientes.

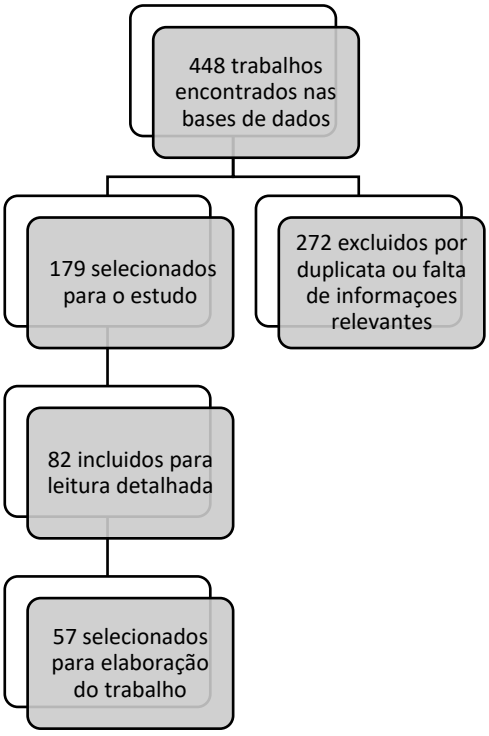
Foi realizada a sondagem dos artigos a partir das bases de dados em geral do SciELo e PubMed, além de bases secundarias como google acadêmico, ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Aos critérios usados para a exclusão foram estudos repetidos nas bases de dados, e após a leitura do tema e resumo excluídos aqueles julgados não compatível com o estudo. Os critérios de inclusão de artigos se deram por aqueles que abordassem a temática e objetivo do trabalho com datas de publicação nos últimos 10 anos (entre 2012 e 2022), em idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados 82 trabalhos para leitura detalhada dos quais 57 foram utilizados para a construção desse estudo. Utilizando descritores em ciência da saúde como termos: UTI Neonatal; uso *off-Label*; antimicrobianos em neonatologia; anti-infecciosos; farmacêutico hospitalar. Em inglês: intensive care units, neonatal; *off-label* use; anti-infective agents. Em espanhol: Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal; uso Fuera de lo Indicado Antiinfecciosos

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 57 trabalhos para elaboração do estudo, tendo como base o título e resumo. As pesquisas escolhidas visam sobre a utilização dos antimicrobianos de uso *off-label* nas unidades de terapia intensiva neonatal. A seguir o fluxograma aponta a forma que foi realizada a seleção e distribuição do material do estudo.

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados para construção do estudo



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

4.1 Prescrições *off-label* de medicamentos antimicrobianos

Diversos estudos abordam o uso *off label* de medicamentos, principalmente em neonatos e crianças hospitalizadas. Estas representam um número relativamente pequeno da população pediátrica. O uso *off-label* de medicamentos segundo a idade ocorre normalmente com mais frequência em crianças com menos de dois anos, sugerindo que medicamentos registrados e disponíveis em formulações adequadas

para crianças estão menos disponíveis para prescrição e utilização em neonatos (DIEL et al., 2020).

Uma das classes de medicamentos de uso imprescindível, mas muitas vezes não licenciado para neonatos, é a dos antimicrobianos. A maioria dos estudos sobre o tema não detalhou as motivações práticas para as prescrições, no entanto, devido à quadros de infecções graves nessa faixa etária, torna-se uma prioridade clínica para os neonatologistas prescritores desta tipologia. Uma teoria seria a de que muito dos antibióticos aprovados para uso em neonatos não possui mais eficácia, havendo a necessidade de mudar para alternativas terapêuticas *off-label* (OLIVEIRA et al. 2021)

Quadro 01: Publicações que ilustram esta problemática da utilização de antimicrobianos *off-label*.

AUTORES	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
Vieira et al., (2021)	Prescrição de medicamentos *off-label* e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal	estudo de coorte realizado em uma UTIN em Vitória da Conquista - BA	Foi identificado que as prescrições de medicamentos de uso *off-label,* em sua maioria eram antimicrobianos. Dentre os mais prescritos estavam a gentamicina, ampicilina e amicacina.
Koszma et al., (2021)	Uso de medicamentos *off-label* em unidade de terapia intensiva neonatal	coleta de dados em prontuários de pacientes neonatos no município de Aracaju SE	o antimicrobiano gentamicina novamente foi o mais prescrito, seguido pela ampicilina, constituindo um protocolo para

			tratamento da sepse neonatal precoce
Gidey et al., **(**2020)	*Off-label* and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit	estudo transversal em uma cidade ao norte da Etiópia	mais de 67% das prescrições eram de medicamentos de uso *off-label*, sendo uma das classes mais utilizadas os antibióticos (ampicilina, e vancomicina) e anti-inflamatórios não esteroidais.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Os resultados mostram que nos estudos observados a maioria houve a utilização de medicamentos de uso *off-label*, de classe majoritária, os antimicrobianos (VIEIRA et al., 2021; KOSZMA et al, 2021; GIDEY et al, 2020). A gentamicina sendo o medicamento mais prescrito da classe, apesar de ser aprovada para uso em recém nascido, foi utilizada também uso *off-label*, pois não foi administrada de acordo posologia descrita na bula e em dose muito alta (VIEIRA et al., 2021; KOSZMA et al, 2021).

Mais recentemente, estudo realizado por Nascimento e colaboradores (2022) relatou o caso clínico de um paciente internado em UTIN que apresentou infecção por bactérias produtoras de beta-lactamases e *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases, demonstrando casos de infecções multirresistentes, demonstrando a urgência de prescrever antimicrobianos de maneira *off-label* em unidades de terapia intensiva neonatal e a ameaça à saúde pública que estas infecções representam. Ainda no mesmo estudo a ceftazidima foi apresentada como uma opção para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases e carbapenemases em lactentes com mais de três meses. No entanto, os autores afirmam que não houve dados de segurança

disponíveis para neonatos prematuros, corroborando a ideia de que ainda há abrangente necessidade de evidências científicas para prescrição de medicamentos para crianças recém-nascidas.

As prescrições de medicamentos antimicrobianos *off-label* para neonatos, incluem dose, idade e frequência de administração como principais fatores inadequados que, quando associados aos riscos de desenvolvimento de resistência bacteriana e ocorrência de reações adversas, destacam a importância de estudos na área (EMYINUMARU et al., 2018; GONÇALVES; HEINECK, 2016).

4.2 Problemas relacionados aos medicamentos de uso em neonatos

Devido à complexidade dos tratamentos medicamentosos, pacientes críticos são propensos a problemas relacionados a medicamentos (PRMs). PRM é qualquer evento que interfere na farmacoterapia do paciente podendo gerar desfechos clínicos indesejáveis (MENESE; MARQUEZ, 2021). Envolvem problemas originários de erros em processos terapêuticos (prescrição, dispensação, administração) além dos efeitos prejudiciais e adversos inerentes aos medicamentos. Em neonatos, fatores como a imaturidade fisiológica, as alterações de peso e o uso de medicamentos *off-label* contribuem para a ocorrência desses problemas (SORRENTINO; ALEGIANI, 2012).

Segundo Nascimento et al. (2020) existem vários PRMs em tratamentos medicamentosos de neonatos cardiopatas, onde os anti-infecciosos vancomicina e meropenem estavam entre os fármacos mais envolvidos nesta problemática. Dentre os vários problemas, predominaram os relacionados à efetividade e segurança do tratamento, bastante comuns na UTIN.

Os erros de medicação são PRMs considerados evitáveis, que podem levar ao uso inapropriado de medicamentos, ou até mesmo, prejudicar o paciente, os recém-nascidos são extremamente vulneráveis a erros desta natureza (STAVROUDIS; MILLER; LEHMANN, 2008).

Elmeneza, Habib e Mohamed (2018) detectaram erros de prescrição e transcrição como os mais frequentes, seguidos pelos erros de administração. Em relação a prescrição, a forma farmacêutica não adequada foi o erro de prescrição mais comum. Foi relatado também que a diminuição da idade gestacional, baixo peso ao nascer e aumento do tempo de internação e complexidade dos

procedimentos elevam a possibilidade de erros. Os fatores relacionados à equipe de assistência, como sobrecarga de trabalho e desconhecimento do medicamento, foram os principais fatores de risco para o desenvolvimento de erros de prescrição e transcrição. A indisponibilidade da forma farmacêutica e o atraso na dispensação foram as principais causas de erros na dispensação.

Leopoldino et al. (2019) detectou PRMs em UTIN de um hospital universitário no Brasil, predominando problemas de tratamento subótimo, principalmente devido à seleção inadequada de dose.

Dados corroborantes foram encontrados pelo mesmo grupo científico, em um estudo observacional realizado na UTIN de uma maternidade-escola especializada em gravidez de alto risco. Os medicamentos com maior risco para problemas com medicamentos foram anfotericina, meropenem, vancomicina, ciprofloxacina, gentamicina, cefepima, amicacina, alprostadil e omeprazol, sendo a maioria pertencente a classe dos antimicrobianos, onde doses menores do que as recomendadas foram administradas, devido a atrasos no ajuste da dose devido ao rápido ganho de peso do neonato (LEOPOLDINO et al., 2019 b)

Nunes, Xavier e Martins (2017) determinaram os principais problemas relacionados a medicamentos em neonatos em uso de antimicrobianos. Os PRMs foram associados a prescrição, com predomínio dos relacionados a efetividade, onde as prescrições de doses foram abaixo das preconizadas, destacando-se o envolvimento dos aminoglicosídeos e cefalosporinas.

As razões apontadas para a recorrência de tais problemas relacionados às doses prescritas para neonatos, durante o seguimento terapêutico, seriam as variações significativas do peso e superfície corporal de maneira rápida, além do amadurecimento fisiológico, o que leva à necessidade de correções posológicas conforme as mudanças farmacocinéticas. Adicionalmente, há a falta de medicamentos adequados para a população pediátrica, caracterizando o uso *off-label* (ELMENEZA; HABIB; MOHAMED, 2018; LEOPOLDINO et al., 2019; NUNES; XAVIER; MARTINS, 2017)

Faz-se importante a notificação às agências reguladoras sobre o aparecimento de efeitos inesperados ou não previstos dos medicamentos, principalmente os que são utilizados de forma *off-label* (KOSZMA et al., 2021). No Brasil o registro dessa notificação acontece no Sistema Nacional de Notificações da Vigilância Sanitária (NOTIVISA), tendo em vista as dificuldades éticas para

realização de ensaios clínicos com esse grupo especifico, os estudos de coorte e respectivos poderiam ser utilizados pelas agencias reguladoras para revisão das bulas desses medicamentos mais utilizados na neonatologia e mais homogeneidade de decisões clinicas entre os países (KOSZMA et al., 2021; PANDE et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração todos esses aspectos, percebe-se que os neonatos prematuros em sua maioria necessitam de cuidados intensivos principalmente quando necessitam de terapia farmacológica. Sendo notável a utilização de medicamentos *off-label* nessas unidades faz-se necessário desenvolver políticas de saúde que priorizem o seu uso de forma racional.

Os antimicrobianos são medicamentos essenciais no ambiente hospitalar, porém o uso indevido acarreta consequências, uma vez que podem causar problemas relacionados ao uso de medicamentos e no caso de antibióticos ainda possivelmente causar resistência bacteriana.

É evidente as dificuldades éticas para realizações de ensaios clínicos com esses pacientes, porém se faz necessário investimentos maiores diante essa temática a fim de conhecer e discutir sobre a implantação resolutiva com intuito de diminuir erros que podem ser evitados.

Como revisões de bulas dos medicamente comumente utilizados há anos, aplicação de sistemas como programa de decisão clínica com a inserção do farmacêutico clínico trabalhando em conjunto com a equipe, prevenindo eventos adversos e incluso na discussão sobre os planos de cuidado farmacológicos realizando intervenções principalmente direcionadas à diminuição da resistência antimicrobiana e programas de educação continuada aos profissionais de saúde que atuam diretamente em UTI.

REFERÊNCIAS

ADRIANO, A. P. S.; SOUTA, E.S.; LOPES, L.; SANTOS, M. L.; LOBATO, M.V.; SANCHES, R. P.; ALMEIDA, S. N. S.; SILVA, T. M.; DIAS, N. M. Mortalidade neonatal relacionada à prematuridade. **Research, Society and Development,** v. 11, n. 4, e27511421565, 2022.

ALONSO, A. S., AVILA-ALVAREZ, A., EIRIZ, M. C., ROCA, C. M., GÓMEZ, P. Y., LÓPEZ, A. C.; TRISAC, J. L. F.; DÍAZ, S. P. Use of *off-label* drugs in neonatal intensive care. **Anales de Pediatría (English Edition)**, v. 91, n. 4, p. 237-243, 2019.

ANTÔNIO, N. C. L.; DE ALENCAR A. T.; DE SOUSA, O. F. Prescrição *off label* de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 39, n. 1, p. 54-60, 2021.

BEZERRA, V. S., et al. Antimicrobial use assessment in an intensive care unit after Stewardship Program implementation. **Revista Brasileira Farmacia Hospitalar Saude**. v. 12, n. 2, 2021.

BONAN, K. C.; PIMENTEL, J. F.; TRISTÃO, R. M.; JESUS, J. A.; CAMPOS, J. D. Sleep deprivation, pain and prematurity: a review study. **Arquivos de Neuro Psiquiatria**, v. 73, n. 2, p.147-54, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilancia Sanitaria. **Hospitais com UTI devem preencher formulário de avaliação**, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Sistema de informação sobre mortalidade**, 2021. Disponível em: http://www.datasus.gov.br.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças**, 2017.

CARVALHO, C. G.; RIBEIRO, M. R.; BONILHA, M. M.; FERNANDES JR, M.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Use of *off-label* and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **Jornal de pediatria**, v. 88, p. 465-470, 2012.

CARVALHO, F. C.; ROCHA, A. M.; CALIL, L. F.; OLIVEIRA, S. M.; PIRES, C. A.; PASCOAL, C. K. Fatores de risco maternos mais prevalentes relacionados à ocorrência de partos prematuros: Revisão de Literatura. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, v. 36, n. 1, p. 112-123, 2021.

CHAWANPAIBOON, S., et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução Nº 585 De 29 De Agosto De 2013.** Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, 2013. Disponível em: <www.cff.org.br›. Acesso em: 15 nov. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução nº 675 de 31 de outubro de 2019.** Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-675-de-31-de-outubrode-2019-228899312>. Acesso em: 15 nov. 2022.

COSTA, H. T. M. D. L.; COSTA, T. X.; MARTINS, R. R.; OLIVEIRA, A. G. Use of *off-label* and unlicensed medicines in neonatal intensive care. **PloS one**, v. 13, n. 9, p. e0204427, 2018.

COSTA, H. T. M. L.; FLORENCIO, A. P.; BEZERRA, P. K.V.; CAVALCANTI, J. E. C.; COSTA,T. X.; FERNANDES, F. E. M.; MARTINS, R. R. Evaluación comparativa de la prescripción *off-label* y unlicensed de fármacos en cuidados intensivos neonatales: Guías de la FDA versus guías brasilenas. **Anales de Pediatria,** v. 94, n. 3, p.153-160, 2021.

DA SILVA, T. H.; FENSTERSEIFER, L.M. Prematuridade dos recém-nascidos em Porto Alegre e seus fatores associados. **Revista Brasileira de História & Ciências Sociais**, v. 7, n. 13, p. 161-174, 2015.

DE LIMA, S. S.; DA SILVA, S. M.; AVILA, P. E. S.; NICOLAU, M. V.; DAS NEVES, P. F. M. Aspectos clínicos de recém-nascidos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva de hospital de referência da Região Norte do Brasil. **ABCS Health Sciences**, v. 40, n. 2, 2015.

DIEL, J. D. A. C.; HEINECK, I.; SANTOS, D. B. D.; PIZZOL, T. D. S. D. Uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

DOS SANTOS, M. D. P.; DE OLIVEIRA, M. C. A importância do farmacêutico na consulta à pacientes pediátricos em uso de medicamentos *off-Label*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e208101522896-e208101522896, 2021.

EMYINUMARU, F.; SILVA, A. S.; SOARES, A. D. S.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Perfil e adequação do uso de antibacterianos em crianças internadas em hospital geral no sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, p. 27-33, 2018.

ELMENEZA, S.; HABIB, A.; MOHAMED, R. Analysis and identifying risk profile for medication errors in the neonatal intensive care units. **EC Paediatrics**, v. 7, n. 669, p. e84, 2018.

EULMESEKIAN, P. G.; ALVAREZ, J. P.; CERIANI CERNADAS, J. M.; PÉREZ, A., BERBERIS, S.; KONDRATIUK, Y. The occurrence of adverse events is associated with increased morbidity and mortality in children admitted to a single pediatric intensive care unit. **European Journal Of Pediatrics**, v. 179, n. 3, p. 473-482, 2020.

FLOR-DE-LIMA, F.; ROCHA, G.; GUIMARÃES, H. Impact of changes in perinatal care on neonatal respiratory outcome and survival of preterm newborns: an overview of 15 years. **Critical care research and practice**, v. 2012, 2012.

GIDEY, M. T.; GEBRETSADKAN, Y. G.; TSADIK, A. G.; WELIE, A. G.; ASSEFA, B. T. *Off-label* and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit. **Itália. J. Pediatr**, n. 46. p. 41-47, 2020.

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

GONÇALVES, R.L.; TSUZUKI, L.M.; CARVALHO, M. G. S.; Aspiração endotraqueal em recém-nascidos intubados: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira Terapia Intensiva,** v. 27, n. 3, 2015.

HENAO, J. P. G., et al. Uso de Antibióticos y Resistencia Antimicrobiana en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. **Revista médica Risaralda**, v .27, n. 2, 2021.

JOSEPH, P. D.; CRAIG, J. C.; CALDWELL, P. H. Y. Clinical trials in children. **British journal of clinical pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 357-369, 2015.

KOSZMA, E. I. A.; BISPO, A. J. B.; SANTANA, I. A. D. O.; SANTOS, C. N. O. D. B. D. Uso de medicamentos *off-label* em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, 2021.

LANZILLOTTI, L. S.; SETA, M. H.; ANDRADE, C. L. T.; MENDES, J. W. V. Adverse events and other incidents in neonatal intensive care units. **Ciênc Saúde Coletiva,** v. 20, n. 3, p. 937-946, 2015.

LEOPOLDINO, R. D.; SANTOS, M. T.; COSTA, T. X.; MARTINS, R. R.; OLIVEIRA, A. G. Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance. **BMC pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2019.

LEOPOLDINO, R. D.; SANTOS, M. T.; COSTA, T. X.; MARTINS, R. R.; OLIVEIRA, A. G. Risk assessment of patient factors and medications for drug-related problems from a prospective longitudinal study of newborns admitted to a neonatal intensive care unit in Brazil. **BMJ open**, v. 9, n. 7, p. e024377, 2019.

LUJÁN, M. et al. Sumario de las recomendaciones y puntos clave del Consenso de las Sociedades Científicas Españolas (SEPAR, SEMICYUC, SEMES; SECIP, SENeo, SEDAR, SENP) para la utilización de la ventilación no invasiva y terapia de alto flujo con cánulas nasales en el paciente adulto, pediátrico y neonatal con

insuficiencia respiratoria aguda grave. **Medicina Intensiva**, v. 45, n. 5, p. 298-312, 2021.

MALFARÁ, M.; PERNASSI, M.; ARAGON, D.; CARLOTTI, A. Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 3, p. 513-519, 2018.

MARTINELLI, K. G.; DIAS, B.; LEAL, M. L.; BELOTTI, L.; GARCIA, É. M.; SANTOS NETO, E. T. D. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 38, 2021.

MENESE, D. P. S., MARQUEZ, C. O. A importância do farmacêutico na consulta à pacientes pediátricos em uso de medicamentos *off-Label*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, 2021.

MIRANDA, C. C. S., et al. O uso *off-label* de antimicrobianos na pediatria. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, 2021

NASCIMENTO, A. D. S.; et al. *Off-Label* Use of Ceftazidime-Avibactam in a Premature Infant With Multidrug-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Case Report. **Journal of Pharmacy Practice**, p. 08971900221087131, 2022.

NASCIMENTO, A. R. F. D.; LEOPOLDINO, R. W. D.; SANTOS, M. E. T. D.; COSTA, T. X. D.; MARTINS, R. R. Problemas relacionados a medicamentos em neonatos cardiopatas sob terapia intensiva. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.

NUNES, B. M.; XAVIER, T. C.; MARTINS, R. R. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 29, p. 331-336, 2017.

OLIVEIRA, C. R. V. .; MACEDO, I. N. .; BENDICHO, M. T. .; XAVIER, R. M. F. . Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo. Research, **Society and Development,** [S. l.], v. 10, n. 1, p. e29810111794, 2021.

PANDE, M. N. R.; AMARANTE, P. D. C.; BAPTISTA, T. W. F.; Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 6, 2020.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Os desafios no manejo da sepse neonatal. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 80-86, 2020.

RUBIO, M. V.; CHIVA, E. D.; GONZALEZ, I. A.; PERIANEZ, L. P.; RAMOS, R. J.; SOY, D. M. Nationwide current situation of hospital pharmacists in intensive care units. **Farmacia Hospitalaria**, vol. 43, n. 6, 2019.

SANTOS, B. S., et al. interações medicamentosas potenciais e perfil de antimicrobianos prescritos para uso ambulatorial no interior da Bahia. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, 2021.

SILVA C.D.R. & SILVA J.M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care units. **EISEinstein**, v. 13, n. 3, p. 448 – 453, 2015.

SILVA, S. M. R., CUNHA, M. L. C., SCHARDOSIM, J. M., NUNES, C. R., & MOTTA, G. C. P. Sepse neonatal tardia em recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500g. **Revista Gaúcha Enfermagem**, v. 36, n. 4, p. 84-9, 2015.

SCHRIER, L.; et al*. Off-label* use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. **European journal of pediatrics**, v. 179, n. 5, p. 839-847, 2020.

SPIRONELLO, R. A.; CUMAN, R. K. N. caracterization of adverse events in a neonatal intensive care unit. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 9, n. 28, p. 131-136, 2019.

STAVROUDIS, T. A.; MILLER, M. R.; LEHMANN, C. U. Medication errors in neonates. **Clinics in perinatology**, v. 35, n. 1, p. 141-161, 2008.

SORRENTINO, E.; ALEGIANI, C. Medication errors in the neonate. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. sup4, p. 83-85, 2012.

TOMAZONI, A.; ROCHA, P. K.; KUSAHARA, D. M.; SOUZA, A. I. J.; MACEDO, T. R.; Avaliação da cultura de segurança do paciente em terapia intensiva neonatal. **Texto & Contexto Enferm,** v. 24, n. 1, p. 161-900, 2015.

TRIGO, I. G.; ELLER, J. X.; VAZ, M. R.; CALIL, C.; SILVA, L. R.; DE PAULA BARBOZA, B. Idade materna avançada e seus desfechos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 3, 2020.

TRITANY, R. F.; TRITANY, E. F.; Serviços farmacêuticos no enfrentamento à COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em Redes**, Porto Alegre, v. 6, n. 2, 2020.

VALERA, R. M.; et al. Situação atual nacional dos farmacêuticos hospitalares em unidades de terapia intensiva. **Farmácia Hospitalar**, v. 43, n. 6, p. 182-186, 2019.

VIEIRA, V. C.; COSTA, R. S.; LIMA, R. C. G.; QUEIROZ, D. B.; MEDEIROS, D. S. D. Prescrição de medicamentos *off-label* e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, p. 266-275, 2021.

WHO, World Health Organization. **Preterm birth,** 2018. Disponível em: http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth