

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM

PROGRAMA DE DOUTORADO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
EM MEDICAMENTOS

ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS EM NEONATOS
INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM BRASÍLIA -
DF.

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

Fortaleza

2014

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS EM NEONATOS
INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM BRASÍLIA -
DF.**

Tese apresentada ao curso de doutorado do Programa de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho

Coorientador: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

Fortaleza

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

S713e

Souza Júnior, Alcidésio Sales de.

Estudo retrospectivo sobre o uso de medicamentos em neonatos internados em uma unidade de terapia intensiva neonatal em Brasília - DF. / Alcidésio Sales de Souza Júnior. – 2014.

146 f.: il. color., enc.; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará; Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem; Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos; Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, Fortaleza, 2014.

Área de Concentração: Farmacoepidemiologia.

Orientação: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.

Co-Orientação: Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

1. Farmacoepidemiologia. 2. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. 3. Excipientes Farmacêuticos. I. Título.

CDD 615.7042

ALCIDÉSIO SALES DE SOUZA JÚNIOR

ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS EM NEONATOS
INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM BRASÍLIA -
DF.

Tese apresentada ao curso de doutorado do Programa de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos (Coorientador)
Universidade Federal do Recôncavo Baiano (UFRB)

Prof. Dr. Cleber Domingos Cunha da Silva
Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa. Dra. Eveline Campos Monteiro Castro
Universidade de Fortaleza -UNIFOR

Profa. Dra. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho
Universidade Federal do Ceará-UFC

A Deus.

Aos meus pais, Alcidésio e Terezinha.

Aos neonatos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, força superior, que sempre tem me impulsionado a percorrer esse caminho.

Aos meus queridos pais, Alcidésio e Terezinha, minha base, por todo amor e incentivos dados durante todas as etapas da minha vida.

Aos meus queridos irmãos e sobrinhos, pela família que somos e por quem tenho tanto apreço.

A Rodrigo, pelo companheirismo, apoio e força essenciais em todas as etapas pelas quais tenho passado.

À Profa. Dra. Helena Lutésia, pela orientação, exemplo, apoio e ensinamentos a mim proporcionados nessa longa etapa.

Ao Prof. Dr. Djanilson Santos, pelo suporte e dedicação proporcionados para a realização desse objetivo.

À Direção do Hospital e Chefia da Unidade de Neonatologia, por terem autorizado e apoiado a realização desse estudo.

À Secretaria de Saúde e Fundação de Pesquisa e Ensino do Distrito Federal, pelo fomento destinado à realização desse projeto.

A Pedro da Silva Neto, ANVISA, pelo auxílio prestado em relação às dúvidas relacionadas ao registro de medicamentos no Brasil.

Às estagiárias, Carina e Géssica, pelo apoio dado durante a coleta de dados.

Às alunas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFC, Marina e Lívia, pelo suporte dado em algumas etapas desta pesquisa.

Aos meus colegas de trabalho do HMIB, pelo apoio dado durante essa jornada.

A Raimundinha, secretária do Programa de Pós-graduação, por toda sua dedicação e apoio dados junto ao Programa de Doutorado.

Aos professores Dra. Marta Fonteles e Dr. Mark Turner, pelos ensinamentos e apoio.

A Nadja, minha querida amiga, sem a qual não teria conseguido realizar parte deste doutorado.

Aos meus queridos amigos (Marcelo, Júnior, Edemberg, Rosualdo, Elton, Érika, Wivy, André, Aléx, Priscila, Grazi), pela força da amizade que me reveste de ânimo e coragem quando mais preciso.

A todos que me ajudaram durante esse processo.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim:
esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e
depois desinquieta. O que ela quer da gente é
coragem”

(Guimarães Rosa)

RESUMO

Neonatos internados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) são expostos a uma grande variedade de medicamentos, a maioria sem dados de segurança e eficácia. Descrever o perfil de uso de medicamentos em neonatos em UTIN de um hospital público no Brasil de acordo com dados de registro do medicamento e potencial nocivo destes, foi o objetivo do trabalho. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo sobre uso de medicamentos em UTIN, envolvendo neonatos internados por mais de 24 horas e dados de prescrição coletados em prontuário eletrônico durante o período de janeiro a junho do ano de 2012. Informações sobre os medicamentos, com base nas bulas, foram comparadas com o British National Formulary for Children 2012-2013 e a base de dados Thomson Micromedex. O potencial nocivo de medicamentos e excipientes foi avaliado conforme a literatura. Neonatos foram categorizados em grupos de idade gestacional (IG). Os dados foram submetidos à análise descritiva e testes de distribuição (ANOVA, Teste U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, qui-quadrado de Pearson) por IG com o nível de significância de $p < 0,05$. Incluíram-se 192 neonatos, a maioria pré-termo, com mediana de 33 semanas de IG, totalizando 3.617 neonatos-dia. Registraram-se 3.290 prescrições, média 17,1 prescrições/neonato (DP \pm 17,9) e 8,8 medicamentos/neonato (DP \pm 5,9), maiores em neonatos mais imaturos ($p < 0,05$). Anti-infecciosos de uso sistêmico, medicamentos para o sangue e órgãos formadores do sangue, trato alimentar e metabolismo apresentaram maior utilização, variando conforme a IG. Neonatos apresentaram maior exposição a gentamicina seguido por ampicilina, heparina e fitomenadiona. A maioria dos neonatos (99,5%) foi exposta a medicamentos não licenciados (NL) e de uso não padronizado (NP), mais frequentes em neonatos com IG < 28 semanas ($p < 0,05$). Mais de 70% dos RN estiveram expostos a algum medicamento potencialmente perigoso (MPP), com maior frequência em neonatos com IG < 31 semanas ($p < 0,05$). Praticamente todos os neonatos estiveram expostos a excipientes nocivos (EN) e potencialmente nocivos, sendo maior o número de formulações prescritas a neonatos mais imaturos. Metilparabeno, propilparabeno e polissorbato 80 foram os EN aos quais os neonatos estiveram mais expostos, principalmente nas formulações de domperidona solução oral, polivitamínicos solução oral e fentanila solução injetável. Neonatos em UTIN no Brasil, tal como em outras realidades, estão expostos a uma variedade de medicamentos NL, NP e com potencial nocivo, uma situação preocupante. Alternativas seguras e estudos são necessários sobre esse tema.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Neonatos. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Medicamentos não licenciados. Uso não padronizado. Excipientes farmacêuticos. Medicamentos potencialmente perigosos.

ABSTRACT

Neonates admitted to neonatal intensive care unit (NICU) are exposed to a wide variety of drugs most without data on safety and efficacy. To describe the drug use profile of neonates in NICU of a public hospital in Brazil according to the drugs records and harmful potential of drugs and pharmaceutical excipients. Descriptive and retrospective study of drug use in NICU, with neonate inpatients for over 24 hours and prescription data from electronic medical records over the period from January to June, 2012. Drug information found in the package leaflets were compared with information in the British National Formulary for Children 2012-2013 and in the Thomson Micromedex database. The drug and excipients harmful potential was evaluated according to the literature. Neonates were categorized into groups of gestational age (GA). The data were analyzed using descriptive analysis and Distribution tests tests (ANOVA Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis and Pearson's chi-squared) by GA, with a significance level of $p < 0.05$. Were included 192 neonates, most preterm with median 33 weeks of GA and a total of 3.617 neonates-day. Were registered 3,290 prescriptions, average 17.1 prescriptions/neonate ($SD \pm 17.9$) and 8.8 drugs/neonate ($SD \pm 5.9$), higher in most immature neonates ($p < 0.05$). The anti-infectives for systemic use, blood and blood forming organs, alimentary tract and metabolism drugs groups showed increased use among the neonates, varying according to the GA. Neonates had higher exposure to gentamicin followed by ampicillin, heparin and phytomenadione. Most neonates (99.5%) were exposed to unlicensed drugs (UL) and off label use (OL), more frequently those with $GA < 28$ weeks ($p < 0.05$). More than 70% of the neonates were exposed to any high-alert medications, with higher frequency among neonates with $GA < 31$ weeks ($p < 0.05$). Almost all neonates were exposed to harmful and potentially harmful excipients, being greater the number of formulations prescribed to more immature neonates. Gentamicin (sulfate) injectable Solution 10 mg/mL (1 mL), fentanyl solution injectable 0.05 mg/mL (10 mL) and sodium heparin injectable solution were the containing harmful excipients formulations to which neonates were most exposed. Neonates in Brazilian NICU, as in other settings, are exposed to a variety of OL, UL and potentially harmful drugs and harmful excipients, an alarming situation. Safety alternatives and more studies are needed on this topic.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Neonates. Neonatal Intensive Care Unit. Unlicensed drugs. Unlicensed drugs use. Pharmaceutical excipients. High-alert medications.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Procedimento de categorização dos excipientes encontrados nos medicamentos prescritos na UTIN.....	29
Gráfico 1	– Medicamentos de uso <i>off label</i> para idade e subcategorias.....	47
Gráfico 2	– Comparação entre as fontes Micromedex (MM), BNFC e uso não padronizado (NP) por grupo ATC.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Características demográficas, clínicas e perfil de prescrição, de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	34
Tabela 2	– Diagnósticos mais frequentes em neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	35
Tabela 3	– Perfil de prescrição, de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	36
Tabela 4	– Taxa de incidência, de acordo com o nível anatômico da classificação ATC e idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	37
Tabela 5	– Taxa de incidência de medicamentos mais prescritos, de acordo com a idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	40
Tabela 6	– Exposição a medicamentos não licenciados (NL) e de uso não padronizado (NP), de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	42
Tabela 7	– Taxa de incidência de medicamentos não licenciados e de uso não padronizado, de acordo com a idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	43
Tabela 8	– Descrição dos medicamentos prescritos, de acordo com a licença no Brasil e uso não padronizado de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	44
Tabela 9	– Medicamentos de uso não padronizado apenas para idade por subcategorias em neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	46
Tabela 10	– Medicamentos de uso não padronizado para dose/frequência por neonatos.....	48
Tabela 11	– Medicamentos de uso não padronizado para forma farmacêutica por neonatos..	49
Tabela 12	– Medicamentos de uso não padronizado para via de administração por neonatos	50
Tabela 13	– Medicamentos de uso não padronizado que foram indicados pelas fontes Micromedex e BNFC2012-2013.....	51
Tabela 14	– Medicamentos de uso não padronizado que foram indicados pelas fontes Micromedex e BNFC2012-2013.....	53
Tabela 15	– Medicamentos de uso não padronizado que não foram indicados pelas fontes Micromedex e BNFC2012-2013.....	55
Tabela 16	– Medicamentos potencialmente perigosos (MPP), de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.	56
Tabela 17	– Formulações contendo excipientes nocivos, de acordo com a frequência de prescrição, número de EN e neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.	58

Tabela 18	–	Exposição a excipientes nocivos de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	59
Tabela 19	–	Excipientes nocivos de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.....	60
Tabela 20	–	Excipientes nocivos identificados nas formulações prescritas a neonatos (1.791 neonatos-dias) em uma UTIN em Brasília, Brasil, janeiro-março 2012.....	64
Tabela 21	–	Excipientes potencialmente nocivos identificados nas formulações prescritas a neonatos (1.791 neonatos-dias) em uma UTIN em Brasília, Brasil, janeiro-março 2012.....	65

LISTA DE ABREVIACES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
EN	Excipiente nocivo
EPN	Excipiente potencialmente nocivo
HMIB	Hospital Materno-Infantil de Brasília
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ISMP	<i>Institute for Safe Medication Practices</i>
LC	Medicamento licenciado
MPP	Medicamento potencialmente perigoso
NP	Medicamento de uso não padronizado
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNMPT	Recém-nascido pré-termo extremo
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
SESDF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
TI	Taxa de incidência
UCIN	Unidade de Cuidados Intermediários Neonatais
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	JUSTIFICATIVA	23
3	OBJETIVOS	25
	2.1 Geral.....	25
	2.2 Específicos.....	25
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
	3.1 Tipo de estudo.....	26
	3.2 Descrição do local de estudo.....	26
	3.3 População do estudo.....	27
	3.3.1 Critérios de inclusão.....	27
	3.3.2 Critérios de exclusão.....	27
	3.4 Coleta de dados.....	27
	3.4.1 Fonte de dados e estratégia para busca de dados.....	27
	3.4.2 Estruturação e alimentação do banco de dados.....	27
	3.5 Processamento de dados.....	28
	3.5.1 Classificação Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification (ATC).....	28
	3.5.2 Avaliação da licença do medicamento.....	28
	3.5.2.1 Classificação dos medicamentos quanto à sua licença no Brasil.....	28
	3.5.3 Classificação de medicamentos de acordo com fontes de informações de medicamentos.....	29
	3.5.4 Classificação dos medicamentos potencialmente perigosos.....	29
	3.5.5 Classificação dos excipientes.....	29
	3.6 Descrição das variáveis.....	30
	3.7 Processamento dos dados e análise estatística.....	31
	3.7.1 Exposição a medicamentos e excipientes nocivos e potencialmente nocivos.....	31
	3.8 Análise estatística.....	31
	3.9 Aspectos éticos.....	32
4	RESULTADOS	33
	4.1 Seção 1 – Pacientes inseridos durante o período de janeiro a junho de 2012.....	33
	4.1.1 Características dos neonatos.....	33
	4.1.2 Formulações e medicamentos prescritos.....	37
	4.1.3 Medicamentos não licenciados e uso não padronizado.....	42

4.1.4 Medicamentos licenciados, não licenciados, de uso não padronizado e comparação com as fontes de informação Micromedex e BNFC.....	51
4.1.5 Medicamentos potencialmente perigosos	56
4.1.6 Excipientes nocivos	58
4.2 Seção 2 – Descrição dos excipientes nocivos e potencialmente nocivos	62
4.2.1 Descrição das características dos recém-nascidos	62
4.2.2 Formulações prescritas.....	62
4.2.3 Classificação dos excipientes presentes nas formulações prescritas	63
4.2.4 Excipientes nocivos ou potencialmente nocivos e exposição aos neonatos.....	64
5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	69
5.1 Seção 1 - Pacientes inseridos durante o período de janeiro a junho de 2012.....	69
5.1.1 Exposição a medicamentos	69
5.1.2 Medicamentos não licenciados, de uso de medicamentos não padronizado, medicamentos potencialmente perigosos e excipientes nocivos.....	71
5.2 Seção 2 - Descrição dos excipientes nocivos e potencialmente nocivos.....	76
6. DISCUSSÃO GERAL.....	81
6.1 Registro de medicamentos no Brasil e uso de medicamentos não licenciados.....	81
6.2 Problemas relacionados ao uso não padronizado nos neonatos e incentivos governamentais	83
6.3 Formulações apropriadas para os neonatos	86
6.4 Excipientes farmacêuticos: um problema ainda “desconhecido”	89
6.5 Informações sobre uso de medicamentos em neonatos: o papel dos órgãos reguladores de medicamentos e o “esquecimento” dos neonatos.....	91
6.6 Potencial nocivo dos medicamentos	95
6.7 Limitações	96
6.8 Sugestões de pesquisas futuras.....	98
7 CONCLUSÕES	100
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
9 REFERÊNCIAS	102
APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	115
APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO	118
APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO	129
ANEXO A – PARECER CEP/SESDF/Nº021/2012	146

1 INTRODUÇÃO

Os cuidados com recém-nascidos têm avançado nas últimas décadas e, com a implementação de novas tecnologias, as chances de sobrevivência aumentaram, principalmente dos prematuros de extremo baixo peso ao nascer (inferior a 1.000 g) e que apresentam riscos em desenvolver doença pulmonar crônica (CUTTINI et al., 2000; SWEET; HALLIDAY, 2000; DE ALMEIDA et al., 2008; DUFFY; REYNOLDS, 2011; KATZ et al., 2013). Os medicamentos fazem parte das ferramentas que auxiliam na recuperação ou manutenção das condições de saúde dessa população. Cita-se como exemplo a utilização de terapia antenatal com corticoide (betametasona ou dexametasona) e de surfactante pulmonar na prevenção ou redução da síndrome do desconforto respiratório, importante fator de risco de mortalidade neonatal (DE ALMEIDA et al., 2008), bem como o uso de antimicrobianos no tratamento de infecções graves (sepse, enterocolite necrozante, etc.) que frequentemente ocorrem durante a internação em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (TRIPATHI; COTTEN; SMITH, 2012).

Os recém-nascidos constituem um subgrupo importante da população pediátrica com idade que vai desde o nascimento até 27 dias, incluindo recém-nascidos a termo (idade gestacional igual ou acima de 37 semanas) e pré-termo (idade gestacional abaixo de 37 semanas) (EMEA, 2010). Características fundamentais, como idade gestacional e peso ao nascer, determinam o processo de cuidado do recém-nascido, geralmente dividido em período de sobrevivência (idade gestacional abaixo de 37 semanas) e de adaptação (recém-nascidos a termo) (GIACOIA et al., 2012).

O desenvolvimento dos recém-nascidos é caracterizado por ser rápido e envolve uma série de modificações fisiológicas, alterando a resposta do organismo aos medicamentos a depender do estágio em que a criança se encontra. Dado ao limitado conhecimento sobre a ação dos medicamentos em neonatos, geralmente são adotados os mesmos procedimentos praticados em adultos ou em crianças, resultando em orientações posológicas errôneas e inexatas, podendo eventualmente causar risco ao paciente (GIACOIA et al., 2012). Um tratamento medicamentoso adequado e seguro em recém-nascidos requer um conhecimento apropriado sobre a ação do fármaco e sua interação nos processos do desenvolvimento da criança (ALLEGAERT et al., 2013).

Diante da inexistência de conhecimentos específicos, há alguns pontos já sabidos:

- Imaturidade fisiológica

No período neonatal, a maioria dos órgãos e funções fisiológicas está em fase de amadurecimento, e o grau de imaturidade pode ser agravado devido à prematuridade, retardo do crescimento intrauterino ou de vários outros fatores patológicos que afetam direta ou indiretamente o neonato (KEARNS et al., 2003). Essa condição os predispõe a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que podem levar à ineficácia terapêutica ou à redução da segurança dos medicamentos, quase sempre associados ao pouco conhecimento sobre os processos de biotransformação e excreção de substâncias exógenas (KEARNS et al., 2003; LIGI et al., 2011; ALLEGAERT; LANGHENDRIES; VAN DEN ANKER, 2013).

- Dinamismo farmacocinético

Durante esse período, os processos farmacocinéticos envolvem diversas alterações proeminentes no estágio inicial da infância, a exemplo da diminuição inicial de peso ao nascer, em torno de 6 a 12%, com subsequente aumento de 50% nas seis primeiras semanas de vida pós-natal (ALLEGAERT et al., 2013). A presença de pH elevado (maior que 4), pouca secreção gástrica e biliar, água corporal elevada, baixa concentração de proteínas plasmáticas circulantes, microbiota intestinal imatura, sistema enzimático microsossomal hepático e função renal imaturos alteram os processos farmacocinéticos em recém-nascidos (JACQZ-AIGRAIN, 2011).

No neonato, o volume extracelular é maior que nos adultos e a quantidade de água corporal é maior em relação à composição de gordura, alterando a distribuição de alguns fármacos, a depender da solubilidade dessas substâncias. Outros fatores podem alterar a distribuição do fármaco em neonatos, como a baixa ligação a proteínas, fazendo com que haja maior quantidade de fármaco livre. Além disso, o recém-nascido tem a barreira hematoencefálica incompleta, facilitando a penetração de fármacos no sistema nervoso central, com maior permeabilidade para fármacos lipossolúveis (KEARNS, 2003; ALLEGAERT et al., 2007; DOTTA et al., 2009).

O metabolismo dos fármacos em recém-nascidos contém vários componentes que influenciam esse processo. A maioria das enzimas microsossomais está presente ao nascer e há aumento de suas atividades ao avançar da idade. Há poucas informações sobre os processos de metabolização de medicamentos no sistema gastrointestinal dos recém-nascidos. Por causa

das diferenças qualitativas e quantitativas no metabolismo hepático de fármacos, medicamentos, que são metabolizados pelo fígado, podem necessitar serem administrados em doses reduzidas até a idade de cerca de 2 meses (ALCORN; MCNAMARA, 2003;. ALLEGAERT et al., 2007).

A microbiota intestinal é muito imatura e não se sabe se há interferência na biodisponibilidade de medicamentos. No intestino, ocorre a presença de enzimas da fase 1 ou 2 do processo de metabolização, principalmente as da família citocromo P450 produzidas por enterócitos. Embora atuem de forma pouco expressiva, podem levar a mudanças significativas na biodisponibilidade de medicamentos quando comparado com os adultos. Estima-se que a presença dessas enzimas atinja níveis adultos em crianças após 4 anos de idade, ainda que seja um tema pouco estudado (ALCORN; MACNAMARA, 2003; DOTTA et al., 2011).

A principal via de metabolização dos fármacos ocorre através do sistema hepático, que apresenta enzimas das reações de fase 1 (caracterizadas pela família do citocromo P450) e 2 (glicuronidação, sulfatação, conjugação glutatiônica e acetilação). A maturação rápida dessas enzimas ocorre durante as primeiras semanas de vida pós-natal. O *clearance* hepático pode ser influenciado pela idade do prematuro, condições patológicas do neonato ou pela administração de medicamentos durante a gestação. Os fármacos que são metabolizados pela citocromo P450 oxidase (fase 1) e pelas enzimas de conjugação (fase 2) são substancialmente diminuídas e variam extensivamente entre os pacientes (JACQZ-AIGRAIN, 2011).

Os padrões das isoformas das CYP alteram-se após o nascimento. Dentro de horas após o nascimento, surge a atividade da CYP2E1 e a CYP2D6 começa a ser detectada posteriormente. CYP3A4 e CYP2C (CYP2C9 e CYP2C19) aparecem durante a primeira semana de vida, enquanto que a CYP1A2 é a última a aparecer, entre um e três meses de vida. A ontogenia das reações de conjugação não é tão estabelecida quanto a reações de fase 1, fato que compromete estabelecer mecanismos bem conhecidos de farmacocinética nessa faixa etária (KEARNS et al., 2003).

Esses fatores devem ser considerados no desenvolvimento de medicamentos para neonatos, bem como é necessário entender esses processos, visto que a exposição a determinados fármacos pode alterar funções essenciais no desenvolvimento humano. Apesar de ter havido grandes avanços em neonatologia, há pouco conhecimento sobre o efeito de medicamentos em recém-nascidos, especialmente naqueles criticamente enfermos expostos a

uma grande variedade de medicamentos (CLARK et al., 2006; BAIARDI et al., 2010; GIACOIA; TAYLOR-ZAPATA; ZAJICEK, 2012).

- Reações adversas em neonatos/pediatria

O histórico da terapia medicamentosa em crianças, e especialmente na população neonatal, envolve reações adversas a medicamentos (RAM) graves, a exemplo da encefalopatia bilirrubínica (*kernicterus*), com o uso de sulfonamida (1956), e da síndrome de colapso cardiovascular ou síndrome do bebê cinzento, relacionada ao uso de cloranfenicol (1959) e da síndrome do soluço relacionada à exposição ao álcool benzílico (ANDERSEN et al., 1956; SUTHERLAND, 1959; LORCH et al., 1985). Em estudo mais recente, evidenciou-se a relação entre a exposição a macrolídeos e estenose pilórica hipertrófica em neonatos (LUND et al., 2014). Esses fatos foram importantes para enfatizar que os recém-nascidos são mais propensos do que os adultos a RAM, levando ao incentivo da formulação de processos regulatórios importantes pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para estimular a realização de ensaios clínicos específicos para crianças e neonatos pela indústria farmacêutica (WONG; MURRAY, 2005; HILL; YANG; BERO, 2012).

Apesar de esforços, ainda é notória a escassez de ensaios clínicos e, conseqüentemente, de evidências, motivados por fatores éticos e fisiológicos específicos dessa população, entre outros fatores. Isso proporciona o emprego de medicamentos conforme a experiência clínica do prescritor ou a partir de relatos de caso, caracterizando o uso de medicamentos não licenciados (*unlicensed*), ou fora de parâmetros especificados na licença do medicamento (não padronizado - *off-label*), que chegam a variar de 40 a 80% em diversos países (CECI et al., 2006; WARRIER et al., 2006; ALLMARK; SPEDDING, 2007; KUMAR et al., 2008; KALIKSTAD; SKJERDAL; HANSEN, 2010; NEUBERT et al., 2010; DOTTA; BRAGUGLIA; SALVATORI, 2011; LASS et al., 2011; CARVALHO, C. G. et al., 2012; KIERAN; O'CALLAGHAN; O'DONNELL, 2014).

Ainda que a ausência de dados de segurança e eficácia em neonatos seja real e justifique essa prática, há conseqüências negativas, como o emprego de uma grande variedade de dose, erros de medicação, falhas terapêuticas e reações adversas a medicamentos (MCINTYRE; CHOONARA, 2004; NEUBERT et al., 2004; CONROY; MCINTYRE, 2005; SANTOS et al., 2008; CEELIE et al., 2011). Esses fatores reiteram e reforçam a

recomendação em utilizar algoritmos para tomada de decisões, a fim de tornar racional o uso de medicamentos pelos clínicos, pautando-se nas evidências de práticas em neonatologia (ELLSBURY; URSPRUNG; GIACOIA et al., 2012).

Outro aspecto a ser considerado está relacionado à ausência de formulações apropriadas aos recém-nascidos, seja em termos de formas farmacêuticas, ou pela presença de excipientes farmacêuticos nocivos em formulações administradas a neonatos. Apresenta-se como exemplo a ausência de ibuprofeno solução injetável na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Brasil, em comparação com a relação de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) (VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012; COELHO et al., 2013).

Embora os excipientes sejam quase sempre necessários em uma formulação, pouco se sabe sobre as condições da exposição, do mecanismo de ação, da farmacocinética e das consequências a curto e longo prazos nos recém-nascidos (HALL; MILLIGAN; BERRINGTON, 2004; NUNN; WILLIAMS, 2005; WHITTAKER et al., 2009; LASS et al., 2012). Até o presente momento, nove excipientes (álcool benzílico, benzoato de sódio, cloreto de benzalcônio, etanol, metilparabeno, polissorbato 80, propilenoglicol, propilparabeno e sacarina sódica) são reconhecidos como nocivos aos neonatos, entre eles estão álcool benzílico e propilenoglicol, que possuem função de solvente em formulações de uso parenteral (NAHATA, 2009; LASS et al., 2012). Tais excipientes (propilenoglicol e álcool benzílico) são contraindicados em formulações para administrar a crianças e neonatos devido a efeitos graves, a exemplo das mortes neonatais ocorridas na década de 1980 associadas ao álcool benzílico (HILLER et al., 1986; JOBE; BANCALARI, 2001; WHITTAKER et al., 2009; SHEHAB et al., 2009; LASS et al., 2012).

O padrão de utilização de medicamentos em neonatos tem variado ao longo do tempo entre os países, havendo pontos em comum, como a preferência pela via endovenosa e, variando com a idade gestacional e peso ao nascer, exposição a um grande número de medicamentos, sendo mais frequentes os antibacterianos, medicamentos cardiovasculares, que atuam no sistema nervoso central e digestivo (CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; CONROY et al., 2000; T JONG et al., 2003; WARRIER et al., 2006; KUMAR et al., 2008; NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011; CARVALHO et al., 2012; KIERAN et al., 2014). Há diversas condições específicas que podem acometer os recém-nascidos nesse período, variando em gravidade e frequência com a idade gestacional ou pós-natal, como

doenças que apresentam baixa prevalência e que justificam o emprego de um grande número de medicamentos (hipertensão neonatal, diabetes transitória, arritmias cardíacas, entre outras doenças) (GIACOIA et al., 2012).

De modo geral, os antimicrobianos se apresentam como os medicamentos mais utilizados em UTIN's, resultado, em grande parte, do tratamento empírico de problemas frequentes, a exemplo de sepse neonatal (CONROY et al., 1999; T JONG et al., 2003; WARRIER et al., 2006; KUMAR et al., 2008; NEUBERT et al., 2010; LIEM et al., 2010; LASS et al., 2011; CARVALHO et al., 2012; KIERAN et al., 2014). Essa condição geralmente se apresenta de forma inespecífica, resultando em desfechos graves que vão desde déficit neurológico à morte (STOLL et al., 2004). Por temor desses desfechos graves e pela insuficiência de ensaios clínicos com antimicrobianos, há receio no manejo da sepse neonatal levando clínicos a fazerem uso de antibióticos de amplo espectro como escolha inicial (a exemplo de cefalosporinas de terceira geração), o que se associa ao aumento do risco de candidíase invasiva e de morte, prolongando o tempo de antibioticoterapia, o que se associa ao risco de enterocolite necrotizante, morte e sepse tardia (CLARK et al., 2006; COTTEN et al., 2009).

Esse problema se estende a outros medicamentos utilizados em agravos frequentes em UTIN's, apresentando variação na definição, diagnóstico e tratamento das doenças, podendo levar a uma alta prevalência do uso de medicamentos não licenciados ou não padronizados em neonatos, que, embora sejam necessários e inovadores, na prática clínica, podem provocar danos (VAN DEN ANKER, 2005; STAFFORD, 2008). Como exemplo, estão os fármacos utilizados no tratamento do refluxo gastroesofágico (domperidona, bromoprida) que não têm benefício comprovado em prevenir apneia, bradicardia ou doença pulmonar crônica, mas que apresentam problemas significativos em termos de segurança, inclusive sintomas neurológicos graves (efeitos extrapiramidais) (HORVATH; DZIECHCIARZ; SZAJEWSKA, 2008).

A apneia da prematuridade se mostra como uma das condições mais prevalentes em neonatos, sendo seu manejo influenciado por outros fatores, como a presença de sedação, oxigenoterapia e canal arterial patente, recomendando-se a utilização de metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina). Apesar de serem utilizadas há mais de duas décadas, ainda existem incertezas quanto aos efeitos benéficos de curto e longo prazo das metilxantinas ou de riscos adicionais em prematuros (SCHMIDT et al., 2006; GIACOIA et al., 2012). Em

modelos animais, demonstrou-se que a cafeína por sua ação antagonista nos receptores de adenosina, promove danos cerebrais provavelmente relacionados à hipóxia e isquemia (DESFRERE et al., 2007; BLACK et al., 2008). Outra preocupação quanto à utilização de cafeína, dá-se, também, por seu efeito no aumento do consumo de oxigênio em prematuros podendo, portanto, diminuir o crescimento (BAUER et al., 2001). Em um ensaio clínico (*CAP trial*) recentemente publicado, envolvendo 963 recém-nascidos com peso ao nascer entre 500 a 1.250g e submetidos a tratamento com cafeína versus placebo, a cafeína mostrou efetividade na redução da taxa de displasia broncopulmonar, duração da terapia com oxigênio suplementar e ventilação assistida, tendo melhorado significativamente a sobrevida sem deficiência do desenvolvimento neurológico em uma idade corrigida entre 18 e 21 meses (SCHMIDT et al., 2006; DAVIS et al., 2010). Ao avaliar a eficácia entre as metilxantinas em revisão sistemática da Cochrane contendo seis ensaios clínicos randomizados, Henderson-Smart et al. (2010) concluíram que esses fármacos são efetivos ao reduzir o número de ataques de apneia e o tempo de uso de ventilação mecânica. Além disso, demonstraram que a cafeína é preferível para o tratamento de apneia por apresentar melhores desfechos e menos efeitos adversos em relação às outras metilxantinas (HENDERSON-SMART; STEER, 2010).

No Brasil, são raros os trabalhos publicados sobre a utilização de medicamentos em neonatos internados em UTIN e nenhum estudo trata da exposição de neonatos a excipientes farmacêuticos. A maior parte dos trabalhos envolve crianças hospitalizadas, incluindo-se neonatos (CARVALHO et al., 2003; SANTOS et al., 2008; SANTOS; HEINECK, 2012; BORGES et al., 2013) ou estão limitados à avaliação de antibióticos em UTIN (OSORIO-DE-CASTRO; PEIXOTO; CASTILHO, 2002). Tais autores demonstraram variação do uso não padronizado de medicamentos (27,7 a 49,5%) e de medicamentos não licenciados (5,5 a 12,6%), dependendo da enfermaria estudada (CARVALHO et al., 2003; SANTOS et al., 2008; SANTOS; HEINECK, 2012; BORGES et al., 2013). Apenas Brassica (2009) e Carvalho *et al.* (2012) avaliaram especificamente neonatos internados em UTIN. Em estudo transversal em 79 pacientes internados nas primeiras 24 horas em uma UTIN de São Paulo, identificou que 63% dos neonatos estiveram expostos ao menos a um medicamento de uso não padronizado e 20% a medicamento sem indicação (BRASSICA, 2009). Carvalho *et al.* (2012) estudaram uma coorte prospectiva de 68 neonatos internados em UTIN de Porto Alegre, detectando uso não padronizado de medicamentos e de medicamentos não licenciados em 27,7% e 7,5%, respectivamente, verificando uma associação entre uso de medicamentos

não padronizados e maiores escores de gravidade no *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System*.

Tais informações evidenciam que o uso de medicamentos não apropriados para neonatos ainda continua a ser um problema no mundo todo. Isso evidencia a necessidade de expandir o conhecimento sobre a exposição dos neonatos às diversas terapias medicamentosas nas UTIN's a fim de proporcionar o melhor conhecimento sobre riscos potenciais dessa utilização.

As informações necessárias para que a utilização dos medicamentos seja racional ainda são insuficientes, o que induz à utilização de medicamentos não licenciados ou de uso não padronizado. Os riscos potenciais de medicamentos potencialmente perigosos e excipientes farmacêuticos aos quais os neonatos são expostos no Brasil ainda não são conhecidos. Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo identificar e descrever o perfil de utilização de medicamentos e seus excipientes em neonatos internados em uma UTIN referência no atendimento neonatal.

2 JUSTIFICATIVA

Recém-nascidos hospitalizados estão expostos a vários medicamentos, e a maior parte deles não possui licença para uso em neonatos (KUMAR et al., 2008; PALCEVSKI; SKOCIBUSIC; VLAHOVIC-PALCEVSKI, 2012). Além disso, há poucas evidências científicas sobre a segurança e efetividade dos medicamentos e, como consequência, cerca de 90% dos medicamentos são usados de forma não padronizada ou não são licenciados para os recém-nascidos (NEUBERT et al., 2010; PALCEVSKI; SKOCIBUSIC; VLAHOVIC-PALCEVSKI, 2012). Unidades neonatais na Europa e Austrália apresentam variação de 80 a 93% de uso de medicamentos não licenciados ou usados de forma não padronizada (LINDELL-OSUAGWU et al., 2009).

Associado à ausência de ensaios clínicos de medicamentos nesse grupo, há escassez de formulações apropriadas no que condiz à forma farmacêutica, excipientes farmacêuticos e concentrações de fármacos (CLARK et al., 2006; KUMAR et al., 2008; NEUBERT et al., 2010; VAN RIET-NALES et al., 2011).

Pouco se sabe sobre a exposição de recém-nascidos a excipientes nocivos e seus efeitos a curto e longo prazo no desenvolvimento fisiológico e neurocomportamental (NAHATA, 2009; WHITAKKER et al., 2009; ALLAGAERT et al., 2010; VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012).

Estudos que abordam o tema de utilização de medicamentos em neonatos em UTI no Brasil são poucos (OSÓRIO-DE-CASTRO et al, 2000; CARVALHO et al., 2003; SANTOS et al., 2008; FERREIRA et al., 2011; SANTOS; HEINECK, 2012; BRASSICA, 2009; CARVALHO et al, 2012), apresentando diferenças em suas metodologias, tempo de estudo, idade dos pacientes e uso variando de 49,5% a 23,4% para uso não padronizado de medicamentos, e de 5,5% a 11,8% para medicamentos não licenciados. Não há estudos que avaliem a exposição de neonatos a excipientes nocivos em neonatos hospitalizados em UTIN no Brasil.

Em tal contexto, a farmacoepidemiologia se apresenta como uma importante ferramenta que, com metodologias observacionais apropriadas, pode mensurar o uso e seus efeitos em populações, especialmente em grupos específicos que apresentam limitações para estudo como crianças e neonatos. Nesse contexto, os estudos de utilização de medicamentos

em neonatos podem ser úteis para identificar os maiores problemas terapêuticos apresentados por essa população, permitindo gerar hipóteses e inferências, a depender do tipo de estudo a ser conduzido (SEQUI et al., 2013; VERHAMME; STURKENBOOM, 2011).

O diagnóstico do problema do uso de medicamentos não apropriados aos neonatos e da exposição a excipientes nocivos em recém-nascidos criticamente enfermos em UTIN's se insere no campo da pesquisa clínica como ferramenta essencial na busca de inovações tecnológicas voltadas a proporcionar formulações seguras e eficazes a essa população.

3 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever o perfil de utilização de medicamentos prescritos a recém-nascidos durante a internação hospitalar em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), referência no atendimento neonatal no Distrito Federal.

2.2 Específicos

- Descrever o perfil de utilização de medicamentos prescritos a recém-nascidos internados em uma UTIN, com base na licença do medicamento e em indicações quanto ao uso;
- Identificar e descrever a exposição aos excipientes farmacêuticos presentes em medicamentos prescritos a recém-nascidos internados em uma UTIN.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Estudo de descritivo retrospectivo que recrutou dados de prontuários e prescrição no sistema eletrônico de registro médico de recém-nascidos internados em uma unidade de neonatologia do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), durante o período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2012.

3.2 Descrição do local de estudo

O HMIB possui título de Hospital Amigo da Criança emitido pela *United Nations Children's Fund* (UNICEF), especializado no atendimento materno-infantil, com atividades de ensino e pesquisa. Presta atendimento emergencial, ambulatorial e internação na unidade de pediatria, cirurgia pediátrica (14 leitos) e unidade de ginecologia e obstetrícia, possuindo 345 leitos (294 atualmente disponíveis para internação hospitalar). Atende a pacientes oriundos do Distrito Federal, entorno e Estados vizinhos (SESDF, 2013).

A unidade de Neonatologia possui duas unidades de internação: a de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e a de Cuidados Intermediários Neonatais (UCIN), comportando 46 leitos em 2012. A UTIN possui atualmente 31 leitos ativos, sendo referência no atendimento da prematuridade extrema, má-formação neonatal e cardiopatia neonatal, onde se prestam cuidados intensivos com respiração assistida, hidratação venosa e/ou nutrição parenteral, acompanhamento de sinais vitais e parâmetros laboratoriais. A UCIN possui 15 leitos ativos e é destinada a cuidados intermediários ou semi-intensivos, onde são prestados os serviços de fototerapia e de acompanhamento de sinais vitais, sem a necessidade de respirador, hidratação venosa ou nutrição parenteral em que os recém-nascidos podem ser amamentados diretamente pela mãe (SESDF, 2013).

3.3 População do estudo

Os pacientes foram selecionados a partir da lista emitida pela enfermagem, composta por 407 recém-nascidos durante o período.

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, recém-nascidos com até 28 dias de vida, internados por mais de 24 horas na UTIN e UCIN do HMIB com prescrição médica, admitidos entre o período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2012.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos recém-nascidos por apresentarem apenas prescrição de cuidados de sala de parto.

3.4 Coleta de dados

3.4.1 Fonte de dados e estratégia para busca de dados

Realizada a busca dos pacientes por meio da análise da lista diária de pacientes internados na UTIN e UCIN, emitida pela equipe de enfermagem da Unidade de Neonatologia. Após isso, foram aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, com base na busca de dados no sistema eletrônico de prontuários e medicamentos.

3.4.2 Estruturação e alimentação do banco de dados

As variáveis de interesse relacionadas aos pacientes e a medicamentos daqueles que atenderam os critérios de inclusão foram coletadas e inseridas no formulário de coleta de dados (APÊNDICE A).

3.5 Processamento de dados

3.5.1 *Classificação Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification (ATC)*

Os medicamentos foram classificados de acordo com o código ATC, conforme proposto pela Organização Mundial de Saúde. Essa classificação baseia-se no uso terapêutico do principal princípio ativo, e é dividido em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema nos quais eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2010a).

3.5.2 *Avaliação da licença do medicamento*

3.5.2.1 *Classificação dos medicamentos quanto a sua licença no Brasil*

Todos os medicamentos prescritos durante o período da pesquisa tiveram suas informações coletadas em suas respectivas bulas. Na ausência dessas informações, foram consultados os sites <http://www.bulario.anvisa.gov.br> e <http://www.bulasmed.com.br> (BRASIL, 2013a; CENTRALX, 2013). A bula foi utilizada como referência de licença do medicamento devido as informações serem exigidas pela Resolução ANVISA RDC Nº 47/2009 (idade mínima, em meses ou anos, para a qual foi aprovado no registro do medicamento) (BRASIL, 2009). Os medicamentos foram classificados como licenciados, não licenciados (*unlicensed*) e de uso não padronizado (*off-label*), de acordo com a metodologia adaptada de Neubert et al., 2008, que define critérios para licença de uso em crianças abaixo de 1 mês de idade, de acordo com as especificações abaixo:

- a) Licenciados – medicamentos que apresentaram registros emitidos pela ANVISA;
- b) Não licenciados (*unlicensed*) – medicamentos sem registro emitido pela ANVISA. Incluíram-se nesse quesito: medicamentos importados e medicamentos manipulados em farmácias de manipulação;
- c) Medicamentos de uso não padronizado (*off-label*) para neonatos – uso diferente das informações constantes na bula do medicamento quanto à indicação terapêutica, idade, dose/frequência, forma farmacêutica e via de administração.

3.5.3 Classificação de medicamentos de acordo com fontes de informações de medicamentos

Os medicamentos prescritos no estudo foram categorizados de acordo com os critérios adaptados de Lass et al. (2011) em:

- a) indicado – informação disponibilizada sobre a utilização em recém-nascidos;
- b) não indicado – medicamento contraindicado ou não recomendado para neonatos;
- c) informação não disponível – medicamento não encontrado ou sem informações na fonte consultada.

As informações dos medicamentos foram buscadas nas referências *British National Formulary for Children* 2012-2013 (BNFC) e na base de dados Thomson Micromedex© (BMJ, 2012; REUTERS, 2013).

3.5.4 Classificação dos medicamentos potencialmente perigosos

Os medicamentos prescritos foram classificados como potencialmente perigosos (MPP) após a consulta da lista publicada pelo *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) no site <http://www.ismp.org> (ISMP, 2014).

3.5.5 Classificação dos excipientes

Os excipientes identificados em formulações prescritas nos primeiros três meses (janeiro a março de 2012) foram categorizados de acordo com a classificação proposta por Lass et al. (2012) em:

- a) potencialmente seguros – não há registro de reações adversas;
- b) nocivos ou potencialmente nocivos – relatos publicados de reações adversas;
- c) sem dados de segurança – não foram encontradas informações sobre toxicidade em humanos;
- d) descrição do excipiente especificada pelo fabricante não permite busca na literatura especificada.

Os excipientes que não estiveram presentes na publicação de Lass *et al.* (2012) foram classificados com base nas informações presentes no *Handbook of Pharmaceutical Excipient* 6ª edição e nos sites <http://hazmap.nlm.nih.gov> e <http://toxnet.nlm.nih.gov> (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; US/NLM, 2013; US/NLM/SIS, 2013) (**Figura 1**). A classificação dos excipientes foi certificada pelo método de avaliação de juízes, buscando-se o consenso por parte de três avaliadores nos casos discordantes.

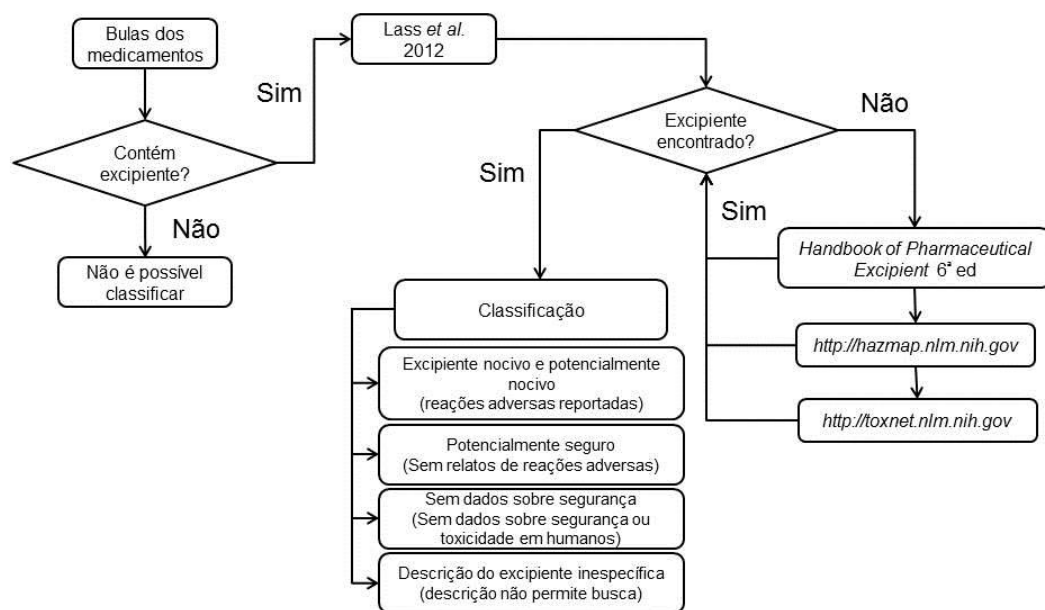


Figura 1. Procedimento de categorização dos excipientes encontrados nos medicamentos prescritos na UTIN.

3.6 Descrição das variáveis

As variáveis coletadas foram separadas em variáveis relacionadas:

- a) ao neonato e ao período de internação: gênero (dicotômica), idade gestacional em semanas (numérica), peso ao nascer em gramas (numérica), adequação de peso ao nascer (pequeno para idade gestacional, adequado para a idade gestacional, grande para idade gestacional), APGAR 1' (numérica), APGAR 5' (numérica), diagnósticos (nominal), desfecho (alta, óbito, transferência, permaneceu internado), tempo de internação (numérica);

- b) às formulações prescritas: nome da substância ativa (nominal), laboratório farmacêutico (nominal), forma farmacêutica (nominal), via de administração (nominal), dose diária (numérica), início do tratamento (numérica), final do tratamento (numérica).

3.7 Processamento dos dados

3.7.1 *Exposição a medicamentos e excipientes nocivos e potencialmente nocivos*

A exposição a medicamentos e excipientes foi expressa em taxa de incidência (TI) que considera o número de neonatos com prescrição para determinado medicamento ou exposto a determinado excipiente, ao menos uma vez, como numerador pelo total de neonatos-dia, acompanhados durante o período de estudo (SANTOS, 2002). A taxa de incidência mede a cifra instantânea de exposição ao excipiente e é útil para estimar a incidência do desfecho em população dinâmica em alteração contínua (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

O cálculo da taxa de incidência se deu mediante a fórmula:

$$TI = \frac{\text{neonatos expostos}}{\text{neonatos - dia}} \times 100$$

3.8 Análise estatística

A análise descritiva dos dados valeu-se de as medidas de distribuição (média, mediana, desvio-padrão e frequência). Esses dados foram apresentados de acordo com a classificação por idade gestacional (extremo, pré-termo, a termo). Recém-nascidos pré-termo foram subdivididos de acordo com as classes de idades gestacionais (28-30 semanas, 31-33 semanas, 34-36 semanas). Os dados foram armazenados e analisados em *Excel* para *Windows* (versão 7) e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 18), por meio de análise descritiva simples. Os testes ANOVA e não-paramétricos (Teste U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) foram usados para mensurar a distribuição de variáveis quantitativas, além do teste de qui-quadrado de Pearson, para as variáveis nominais por IG com o nível de significância de $p < 0,05$.

3.9 Aspectos éticos

O protocolo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisas da Fundação de Ensino e Pesquisas em Ciências da Saúde (FEPECS), que recebeu parecer favorável sob nº 021/2012 (ANEXO A).

Esse trabalho e todos os seus procedimentos foram baseados nos princípios básicos da bioética (autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça) previstos na Resolução CNS nº 466/12. Os dados coletados foram mantidos em sigilo pelo pesquisador e somente foram divulgados aqueles essenciais à pesquisa, sob a forma de gráficos e de estatística. A direção do hospital e o corpo clínico da UTIN serão informados sobre os resultados encontrados. Não foi necessário utilizar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de coleta de dados retrospectiva com autorização da direção do hospital e da chefia da UTIN.

4 RESULTADOS

Os resultados foram apresentados em duas seções relativas aos artigos produzidos como produto final dessa tese. A primeira seção relata o período de coleta entre janeiro a junho de 2012, e, a segunda relata os achados relativos à descrição dos excipientes nocivos e potencialmente nocivos realizados durante o período de janeiro a março de 2012.

4.1 Seção 1 – Pacientes inseridos durante o período de janeiro a junho de 2012

4.1.1 Características dos neonatos

Após utilizar os critérios de inclusão e exclusão, entre os 407 recém-nascidos, 206 pacientes não foram incluídos no estudo (90 não foram encontrados no sistema eletrônico; 44 receberam apenas hidratação venosa; 37 tiveram dados incompletos; 35 apresentaram idade acima de 28 dias) e nove foram excluídos por apresentarem apenas prescrição de cuidados de parto. Com isso, obteve-se um total de 192 neonatos, dos quais 100 (52,1%) eram do sexo masculino, 133 (69,2%) nasceram por parto cesáreo, 40 (20,8%) apresentaram APGAR 5' inferior a 7 e 128 (66,6%) necessitaram ser reanimados na sala de parto. A idade gestacional média foi de 33,3 semanas de IG (mediana = 33,0, desvio-padrão- DP \pm 4,3, mínimo = 22,0, máximo = 41,7), sendo a maioria constituída por prematuros (75,%), dentre os quais 23 (11,9%) eram pré-termo extremo (RNMPT) (**Tabela 1**).

O peso médio ao nascer foi de 1.909,5g (mediana = 1.775,0, DP \pm 886,0, mínimo = 476, máximo = 4.198,0) e apenas 39 (20,3%) eram pequenos para a idade gestacional. De acordo com a classificação por PN, 70 (36,5%) apresentaram muito baixo peso, 69 (35,9%) baixo peso e 53 (27,6%) acima de 2500g (**Tabela 1**).

Do total de recém-nascidos, 42 (21,8%) foram transferidos para outros hospitais, dos quais 27 eram RNPT, 11 RNT e quatro RNMPT. Foram observados 51 óbitos na amostra estudada, sendo maior o percentual de óbitos entre os RNMPT ($p < 0,05$). Em contrapartida, foi observado um maior percentual de alta hospitalar e de sobreviventes entre os RNT ($p < 0,05$). A média do tempo de internação na UTIN foi de 18,8 dias (mediana = 13,0, DP \pm 18,1, mínimo = 1, máximo = 104), correspondendo a um total de 3.617 neonatos-dia. Os RNMPT e os RNPT (28 a 30 sem) apresentaram tempo médio de internação de UTIN e número de óbito maior que os demais, embora, essa variação de tempo não tenha sido estatisticamente significativa entre os subgrupos de idade gestacional ($p > 0,05$). Quanto ao escore APGAR no

primeiro e quinto minutos, não foram observadas diferenças estaticamente significantes entre os subgrupos de idade gestacional ($p > 0,05$) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo	Pré-termo			A termo	<i>p</i>	Total (n)
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem		
N	23	34	48	39	48	--	192
Sexo masculino (%)	43,5	50,0	58,3	53,8	50,0	0,804 ^a	52,0
Parto cesáreo (%)	43,5	67,6	79,2	79,5	64,6	0,019 ^a	69,2
Alta (%)	17,4	38,2	56,3	59,0	66,7	<0,001 ^a	51,5
Transferência (%)	17,4	14,7	27,1	23,1	22,9	<0,001 ^a	21,8
Óbitos (%)	65,2	47,1	16,7	17,9	10,4	<0,001 ^a	26,5
Sobreviventes (%)	34,8	52,9	83,3	82,1	89,6	<0,001 ^a	73,4
APGAR 1' (média, DP)	6,0 ±2,7	5,9 ±2,0	6,5 ±1,8	7,0 ±1,6	6,8 ±2,0	0,139 ^b	6,5 ±2,0
APGAR 5' (média, DP)	7,7 ±2,2	7,9 ±1,3	8,1 ±1,1	8,5 ±1,0	8,2 ±1,3	0,100 ^b	8,1 ±1,3
Reanimação (%)	69,6	79,4	68,8	64,1	56,3	0,275 ^a	66,6
Peso ao nascer (média, DP - g)	804,0 ±164,0	1078,4 ±268,6	1681,4 ±276,1	2244,5 ±594,1	2983,7 ±585,6	<0,001 ^c	1909,5±886,0
Tempo de UTIN (dias)	24,0 ±25,1	24,2 ±19,5	14,7 ±13,1	18,0 ±15,0	17,3 ±19,3	0,203 ^b	18,8 ±18,2
Neonatos-dia	552	824	706	705	730	--	3617

^aQui-quadrado de Pearson^bTeste de Kruskal-Wallis^cANOVA

DP desvio-padrão

NL medicamentos não licenciados

NP medicamentos de uso não padronizado

MPP medicamentos potencialmente perigosos

Icterícia neonatal (115, 59,8%) foi o diagnóstico mais frequente, seguido por desconforto respiratório (104, 54,1%), sepse (72, 37,5%), anemia (56, 29,1%) e doença da membrana hialina (42, 21,8%). A média do número de diagnósticos variou conforme a IG, sendo maior entre os RNPT (28-30 sem) ($p < 0,05$). Houve maior frequência de icterícia, sepse e doença da membrana hialina (DMH) entre os neonatos com IG RNMPT (73,9%; 47,8%; 43,7%, respectivamente), RNPT 28-30 sem (82,3%; 64,7%; 29,4%, respectivamente) e RNPT 31-33 sem (81,2%; 72,9%, 20,8%, respectivamente). Enquanto que algumas morbidades ocorreram especificamente nos RNT a exemplo de cardiopatia congênita (16,6%), convulsões (15,6%) e hidrocefalia (12,5%) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Diagnósticos mais frequentes em neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

IG	n	Número de diagnósticos (média/ DP) ^a	Diagnósticos (n, % de neonatos)
< 28 sem	23	7,1 ($\pm 3,8$)	icterícia (17, 73,9), desconforto respiratório (12, 52,2), sepse (11, 47,8), DMH (10, 43,7), infecção bacteriana/fúngica (9, 39,1), anemia (8, 34,7), displasia broncopulmonar (6, 26,0), PCA (6, 26,0), hemorragia pulmonar (6, 26,0), FOP (5, 21,7), ECN (4, 17,4)
28-30 sem	34	8,0 ($\pm 3,3$)	icterícia (28, 82,3), anemia (22, 64,7), sepse (21, 64,7), DMH (10, 29,4), desconforto respiratório (12, 35,3), FOP (5, 14,7), ECN (6, 17,6), displasia broncopulmonar (5, 14,7), hemorragia pulmonar (5, 14,7), conjuntivite (4, 11,7), PCA (3, 8,8), infecção bacteriana/fúngica (3, 8,8)
31-33 sem	48	5,4 ($\pm 3,4$)	icterícia (39, 81,2), desconforto respiratório (35, 72,9), sepse (19, 39,6), infecção bacteriana/fúngica (15, 31,2), DMH (10, 20,8), anemia (9, 18,7), FOP (9, 18,7), hemorragia pulmonar (5, 10,4), PCA (4, 8,3), ECN (3, 6,2)
34-36 sem	39	5,7 ($\pm 3,4$)	desconforto respiratório (21, 53,8), icterícia (20, 51,2), sepse (13, 33,3), infecção bacteriana/fúngica (10, 25,6), anemia (10, 25,6), DMH (8, 20,5), displasia broncopulmonar (5, 12,8), gastroquise (5, 12,8), pneumonia (5, 12,8), conjuntivite (4, 10,2), vômitos (4, 10,2)
≥ 37 sem	48	4,1 ($\pm 2,5$)	desconforto respiratório (21, 43,7), icterícia (11, 22,9), sepse (11, 22,9), asfíxia (11, 22,9), PCA (10, 20,8), cardiopatia congênita (8, 16,6), anemia (7, 15,6), FOP (7, 15,6), convulsões (7, 15,6), hidrocefalia (6, 12,5), conjuntivite (4, 8,3)
Total	192	5,8 ($\pm 3,5$)	

DMH doença da membrana hialina; PCA persistência do canal arterial; FOP forame oval patente; ECN enterocolite necrosante

^a p -valor $< 0,001$ (Teste de Kruskal-Wallis)

4.1.2 Formulações e medicamentos prescritos

Durante o período de estudo, foram registradas 3.290 prescrições com média de 17,1 prescrições/neonato (mediana = 11, DP±17,9, mínimo = 1, máximo = 103) contendo 103 formulações e 87 medicamentos. Em relação à forma farmacêutica, medicamentos injetáveis (n= 55, 53,4%) foram predominantes, seguido por solução/suspensão/emulsão oral (n = 29, 28,2%), comprimido (n= 11, 10,7%), pomada (n = 4, 3,9%), solução inalatória (n = 2, 1,9%) e solução oftálmica (n = 2, 1,9%).

Ao todo, foram prescritos 1.725 medicamentos com média de 8,8 medicamentos/neonato (mediana = 7,0, DP± 6,1, mínimo = 1, máximo = 22). Observou-se uma média de 3,4 medicamentos/prescrição (mediana = 3,3, mínimo = 1, máximo = 8,2). A média de prescrições foi maior nos RNMP, embora a média de medicamentos e medicamentos/neonato tenha sido maior nos RNPT (28-30 sem) ($p < 0,05$) (**Tabela 3**).

A maioria dos neonatos (54,7%) teve prescrição contendo acima de 06 medicamentos, cujo percentual foi maior para os RNPT (28-30 sem), RNMP e RNPT (34-36 sem), com 85,3%, 73,9% e 53,8%, respectivamente; enquanto que para RNPT (31-33 sem) e RNT esse percentual foi de 47,9% e 37,5%, respectivamente. Os RNPT (28-30 sem) apresentaram maior percentual de indivíduos que receberam acima de 06 medicamentos em relação aos demais subgrupos de idade gestacional ($p < 0,05$) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Perfil de prescrição de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo	Pré-termo			A termo	<i>p</i>	Total (n)
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem		
Medicamentos (média, DP)	11,5 ±6,0	11,9 ± 5,3	6,9 ± 4,9	9,0 ± 5,8	7,1 ±6,9	<0,001 ^c	8,8 ±6,1
Medicamentos/prescrição (média, DP)	4,1 ± 1,5	4,2 ± 1,4	2,8 ± 1,4	3,8 ± 1,8	3,0 ±2,0	<0,001 ^c	3,4 ±1,7
> 06 medicamentos (%)	73,9	85,3	41,7	53,8	37,5	<0,001 ^b	54,7

^aQui-quadrado de Pearson

^bANOVA

De acordo com a classificação ATC, os neonatos tiveram maior risco de exposição aos anti-infecciosos para uso sistêmico com taxa de incidência de 5,0 por 100 neonatos-dia. O risco de exposição foi decrescente para medicamentos que agem no sangue e órgãos formadores de sangue (3,7), trato alimentar e metabolismo (3,5), sistema nervoso (3,0) e sistema respiratório (2,9). Houve mudança da taxa de incidência de acordo com a IG.

Os RNMPT apresentaram maior TI para medicamentos que atuam no sistema respiratório (4,2); enquanto que, para as outras IG, os anti-infecciosos sistêmicos apresentaram maiores taxas, notadamente na faixa de IG 31-33 semanas (6,5). Esse extrato apresentou maior TI para medicamentos que atuam no sistema respiratório (5,5) e no trato alimentar (4,4). Os neonatos acima de 34 semanas de IG tiveram maior risco de exposição de medicamentos utilizados para o sistema nervoso que as demais faixas de IG. Os neonatos nas faixas de IG RNPT 28-30 sem e RNPT 34-36 sem estiveram mais expostos aos medicamentos que atuam no sangue e em órgãos formadores de sangue, com TI de 4,4 e 3,6, respectivamente (**Tabela 4**).

Tabela 4. Taxa de incidência de medicamentos, de acordo com o nível anatômico da classificação ATC e idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	IG < 28 sem		IG 28-30 sem		IG 31-33 sem		IG 34-36 sem		IG ≥ 37 sem		Total	TI
	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI	n	TI		
Anti-infecciosos para uso sistêmico	21	3,8	34	4,1	46	6,5	39	5,5	42	5,1	182	5,0
Sangue e órgãos formadores de sangue	21	3,8	33	4,0	27	3,8	28	4,0	26	3,1	135	3,7
Trato alimentar e metabolismo	18	3,3	30	3,6	31	4,4	25	3,5	21	2,5	125	3,5
Sistema nervoso	15	2,7	21	2,5	16	2,3	24	3,4	33	4,0	109	3,0
Sistema respiratório	23	4,2	32	3,9	39	5,5	12	1,7	2	0,3	108	2,9
Sistema cardiovascular	10	1,8	18	2,2	19	2,7	19	2,7	21	2,5	87	2,4
Vários	17	3,1	24	2,9	15	2,1	18	2,6	9	1,1	83	2,3
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo-se hormônios e insulinas	4	0,7	7	0,8	6	0,8	6	0,9	8	1,0	31	0,9
Órgãos sensoriais	2	0,4	3	0,4	2	0,3	4	0,6	3	0,4	14	0,4
Dermatológicos	0	0,0	0	0,0	1	0,1	2	0,3	5	0,6	8	0,2
Sistema musculoesquelético	3	0,5	1	0,1	2	0,3	0	0,0	2	0,2	8	0,2

TI taxa de incidência x 100 neonatos

Dos medicamentos mais utilizados, gentamicina (n = 110, TI = 3,0) apresentou maior TI seguido por ampicilina (n = 108, TI = 2,9), heparina (n = 97, TI = 2,6), fitomenadiona (n = 95, TI = 2,6), aminofilina (n = 94, TI = 2,5), fentanila (n = 92, TI = 2,5), polivitamínicos sem minerais (n = 91, TI = 2,5), folinato de cálcio (n = 83, TI = 2,2), dobutamina (n = 75, TI = 2,0) e vancomicina (n = 61, TI = 1,6). O perfil de exposição a medicamentos diferiu entre as IG, apresentando maior TI para aminofilina nos extremos das IG (RNMPT, RNPT 28-30 sem, RNPT 31-33 sem), enquanto que, para IG 34-36 sem e IG \geq 37 sem, os neonatos estiveram mais expostos a gentamicina e fentanila, respectivamente (**Tabela 5**).

Quase todos os neonatos estiveram expostos aos anti-infecciosos de uso sistêmico, entre os quais, gentamicina e ampicilina apresentaram maior TI em todas as IG, sendo frequente sua associação no tratamento de sepse. Em seguida, vancomicina foi o medicamento mais utilizado, exceto para os RNMPT, que tiveram maior TI para meropenem. Além desse carbapenêmico, foram utilizados outros quatro de ação sistêmica: anfotericina B, micafungina, metronidazol e fluconazol. Os dois primeiros foram utilizados em recém-nascidos com IG abaixo de 31 semanas; metronidazol, entre 28 e 37 semanas; fluconazol apresentou maior uso entre os RNT. Em relação às cefalosporinas, foram prescritas cefepime e cefazolina, cuja utilização esteve restrita aos neonatos com IG acima de 34 semanas. Amicacina foi o único aminoglicosídeo de uso sistêmico prescrito, ao qual estiveram mais expostos neonatos com idade superior a 28 semanas. Nesse grupo, também, foram incluídos outros grupos como antivirais (zidovudina) e imunoglobulinas (imunoglobulina humana), com uso restrito às IG situadas entre 34 a 36 semanas (**Tabela 5**).

Em relação aos medicamentos da classe sangue e órgãos formadores de sangue, observou-se maior TI para heparina, seguido por fitomenadiona e sulfato ferroso. Fitomenadiona foi o segundo medicamento mais utilizado por neonatos com idade inferior a 31 semanas, não se verificando essa repetição para as demais faixas de IG. Já para os RNT, houve maior exposição à heparina (**Tabela 5**).

Entre os medicamentos mais utilizados para o trato alimentar e metabolismo, apresentaram maior TI polivitamínicos sem minerais a domperidona, a ranitidina e o omeprazol. O padrão de exposição a esses medicamentos também difere entre os grupos de IG. Em neonatos com IG inferiores a 31 semanas, verificou-se que estiveram mais expostos aos polivitamínicos sem minerais; enquanto que os RNT foram mais expostos a domperidona. Quanto à ranitidina, os neonatos com IG acima de 34 semanas apresentaram maior TI em

relação aos demais. Já os neonatos entre 28 e 36 semanas de IG apresentaram maiores TI que os extremos de IG (**Tabela 5**).

Analgésicos (fentanila, dipirona) e psicolépticos (midazolam) foram os medicamentos com maior TI que agem no sistema nervoso. Praticamente todas as faixas de IG usaram fentanila; essa taxa foi menor na IG entre 31 a 33 semanas, e maior para os RNT. A exposição a dipirona também foi observada em todas as IG, apresentando maior taxa em neonatos com idade acima de 34 semanas. Estiveram expostos a midazolam os neonatos com IG acima de 31 semanas, não sendo observada nenhuma prescrição com esse medicamento para os recém-nascidos com IG inferior (**Tabela 5**).

Tabela 5. Taxa de incidência de medicamentos mais prescritos, de acordo com a idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

IG < 28 semanas		IG 28-30 semanas		IG 31-33 semanas		IG 34-36 semanas		IG ≥ 37 semanas	
	<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>
aminofilina	22 3,99	aminofilina	29 3,52	aminofilina	36 5,10	gentamicina	28 3,97	fentanila	23 2,77
fitomenadiona	19 3,44	fitomenadiona	28 3,40	ampicilina	27 3,82	ampicilina	26 3,69	heparina	23 2,77
polivitamínicos sem minerais ¹	18 3,26	polivitamínicos sem minerais ¹	27 3,28	gentamicina	27 3,82	fentanila	21 2,98	gentamicina	18 2,17
ácido fólnico	17 3,08	heparina	25 3,03	dobutamina	19 2,69	polivitamínicos sem minerais ¹	20 2,84	ampicilina	17 2,05
ampicilina	16 2,90	ácido fólnico	24 2,91	fitomenadiona	19 2,69	fitomenadiona	19 2,70	dipirona	15 1,81
gentamicina	16 2,90	ampicilina	22 2,67	polivitamínicos ²	18 2,55	ácido fólnico	18 2,55	dobutamina	15 1,81
fentanila	15 2,72	gentamicina	21 2,55	polivitamínicos sem minerais ¹	17 2,41	heparina	18 2,55	ranitidina	15 1,81
heparina	15 2,72	fentanila	19 2,31	heparina	16 2,27	ranitidina	18 2,55	vancomicina	12 1,45
surfactante pulmonar	11 1,99	surfactante pulmonar	19 2,31	ácido fólnico	15 2,12	dobutamina	14 1,99	domperidona	11 1,33
meropenem	10 1,81	dobutamina	18 2,18	vancomicina	15 2,12	domperidona	13 1,84	alprostadiil	10 1,20
vancomicina	10 1,81	domperidona	18 2,18	fentanila	14 1,98	dipirona	12 1,70	fenobarbital	10 1,20
dobutamina	9 1,63	vancomicina	16 1,94	domperidona	11 1,56	polivitamínicos ²	11 1,56	fitomenadiona	10 1,20
anfotericina B	6 1,09	meropenem	14 1,70	amicacina	10 1,42	surfactante pulmonar	9 1,28	ácido fólnico	9 1,08
cefepima	6 1,09	polivitamínicos ²	13 1,58	surfactante pulmonar	10 1,42	epinefrina	8 1,13	amicacina	9 1,08
domperidona	6 1,09	amicacina	8 0,97	ranitidina	8 1,13	furosemida	8 1,13	midazolam	9 1,08
teicoplanina	6 1,09	anfotericina B	8 0,97	cefepima	7 0,99	vancomicina	8 1,13	polivitamínicos sem minerais ¹	9 1,08
epinefrina	5 0,91	cefepima	8 0,97	dipirona	6 0,85	aminofilina	7 0,99	furosemida	8 0,96
fosfato tricálcico	5 0,91	epinefrina	8 0,97	hidrocortisona	6 0,85	cefepima	7 0,99	epinefrina	6 0,72
polivitamínicos ²	5 0,91	omeprazol	8 0,97	omeprazol	6 0,85	omeprazol	7 0,99	meropenem	6 0,72
ranitidina	5 0,91	fosfato tricálcico	7 0,85	epinefrina	5 0,71	amicacina	6 0,85	polivitamínicos ²	6 0,72
sulfato ferroso	5 0,91	ranitidina	7 0,85	fosfato tricálcico	5 0,71	óleo mineral	6 0,85	dexametasona	5 0,68

¹vitaminas A, B₂, B₃, B₅, B₆, C, D, E²vitaminas A, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, C, D₂, E*TI* taxa de incidência x 100 neonatos

Entre os medicamentos que agem no sistema cardiovascular, as catecolaminas (dobutamina, epinefrina) foram os medicamentos mais utilizados por todas as faixas de IG, seguido por furosemida. Neonatos com IG inferior a 31 semanas foram os únicos a serem expostos a sildenafil. Ainda, tais recém-nascidos apresentaram prescrição de espironolactona, também prescrita aos RNT. Em relação ao alprostadil, verificou-se que apenas neonatos com IG acima de 34 semanas estiveram expostos, sendo maior a TI nos RNT (**Tabela 5**).

Quanto aos medicamentos que atuam no sistema respiratório, observou-se maior TI para aminofilina frequentemente prescrita para os extremos de IG, não tendo sido expostos os RNT. Outra metilxantina (cafeína anidra) também foi prescrita apenas para um neonato cuja IG se situava abaixo de 28 semanas. Neonatos com IG abaixo de 37 semanas também apresentaram prescrição de surfactante pulmonar, sendo maior a TI para neonatos com IG inferior a 31 semanas. Outros medicamentos, como fenoterol e *antimonium tartaricum*, também foram prescritos (**Tabela 5**).

4.1.3 Medicamentos não licenciados e uso não padronizado

Dos 87 diferentes medicamentos em estudo, 15 (17,2%) foram classificados como não licenciados (NL); a maioria por ser solução oral manipulada em farmácia de manipulação (acetato de hidrocortisona, ácido fólico, *antimonium tartaricum*, arginina, biotina, benzoato de sódio, cafeína anidra, cianocobalamina, fosfato tricálcico, furosemida, L-carnitina, piridoxina, riboflavina, tiamina) e alprostadil 500 mcg sol. inj. por ser importado e sem registro.

Os medicamentos domperidona, vancomicina, surfactante pulmonar, fitomenadiona e furosemida foram classificados como licenciados e não apresentaram uso não padronizado. Três medicamentos (alprostadil, cianocobalamina e hidrocortisona) foram classificados como NL e NP por terem apresentações distintas. Em relação ao alprostadil, uma formulação foi considerada NL e, em relação à outra apresentação usada de modo NP, estava relacionado ao uso adulto, não possuindo informações sobre uso em neonatos. Já em relação à cianocobalamina e à hidrocortisona, verificou-se que se apresentaram nas formas solução oral manipulada e solução injetável. Furosemida foi o único medicamento que apresentou três formulações: injetável (com informações de uso para neonatos), solução oral manipulada (não licenciado) e comprimido (uso não padronizado).

Os medicamentos não licenciados foram prescritos a 23 neonatos, sendo que 19 (82,6%) receberam prescrição de apenas um medicamento NL. A porcentagem de neonatos expostos a medicamentos não licenciados foi maior nos neonatos pré-termo extremo (RNMPT) ($p < 0,05$) (**Tabela 6**).

Quase todos os neonatos (191; 99,4%) estiveram expostos a medicamentos de uso não padronizado e apenas um não esteve exposto a medicamentos não licenciados e de uso não padronizado. A média de medicamentos não licenciados e de uso não padronizado por prescrição foi maior em RNMPT ($p < 0,05$) (**Tabela 6**).

Tabela 6. Exposição a medicamentos não licenciados (NL) e de uso não padronizado (NP) de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo	Pré-termo			A termo	<i>p</i>	Total
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem		
Expostos a NL (%)	26,1	20,5	10,4	2,6	8,3	0,030 ^a	11,9
Expostos a NP (%)	100	100	100	100	97,9	0,555 ^a	99,5
NL e NP/prescrição (média, DP)	3,6 ± 1,3	3,5 ± 1,3	2,5 ± 1,2	3,3 ± 1,5	2,5 ± 1,8	<0,001 ^b	3,0 ± 1,5

^aQui-quadrado de Pearson

^bANOVA

De acordo com as categorias de NP, os neonatos apresentaram maior incidência em relação à idade seguida por dose, sendo maior a TI na faixa de IG entre 31-33 semanas, com 6,52 e 5,95, respectivamente. Via de administração, forma farmacêutica e indicação foram as outras categorias de uso NP. Em relação à IG, verificou-se que a TI foi maior nos RNMPT (1,09), seguida pelos RNPT entre 28-30 sem (0,85) e 31-33 sem (0,71) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Taxa de incidência de medicamentos não licenciados e de uso não padronizado, de acordo com a idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo		Pré-termo						A termo		Total	TI
	< 28 sem	TI	28-30 sem	TI	31-33 sem	TI	34-36 sem	TI	≥ 37 sem	TI		
Medicamentos NL	6	1,09	7	0,85	5	0,71	1	0,14	4	0,55	23	0,64
NP idade	23	4,17	34	4,13	46	6,52	34	4,82	43	5,89	180	4,98
NP dose/frequência	20	3,62	27	3,28	42	5,95	36	5,11	31	4,25	156	4,31
NP via de administração	15	2,72	24	2,91	16	2,27	15	2,13	7	0,96	77	2,13
NP forma farmacêutica	9	1,63	13	1,58	8	1,13	8	1,13	7	0,96	45	1,24
NP indicação	1	0,18	1	0,12	1	0,14	2	0,28	2	0,27	7	0,19

TI taxa de incidência x 100 neonatos

NL medicamento não licenciado

NP uso não padronizado

Do total de 1.725 medicamentos prescritos em 3.290 prescrições, 38 (2,2%) foram classificados como não licenciados, 329 (19,1%) como de uso licenciado e 1.358 (78,7%) como de uso não padronizado (**Tabela 8**).

Tabela 8. Descrição dos medicamentos prescritos, de acordo com a licença no Brasil e uso não padronizado de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun2012.

Classificação	n (%)	Medicamentos mais frequentes (neonatos)
<i>Licenciados</i>	329 (19,1)	domperidona (59), vancomicina (55), surfactante pulmonar (49), fitomenadiona (47), furosemida (29), epinefrina (26)
<i>Não licenciados</i>	38 (2,2)	fosfato tricálcico (18), alprostadil (2), biotina (2), L-carnitina (2), riboflavina (2), tiamina (2)
<i>Uso não padronizado</i>	1.358 (78,7)	
Idade	869 (50,4)	heparina (97), fentanila (92), polivitamínicos sem minerais (91), aminofilina (87), ranitidina (53), dipirona (37), cefepime (31), omeprazol (29)
Dose/frequência	345 (20,0)	gentamicina (110), ampicilina (108), ampicacina (36), vancomicina (15), midazolam (3), ampicilina/sulbactam (5)
Via de administração	61 (3,5)	fitomenadiona (59), nistatina (2)
Idade, via de administração	29 (1,7)	polivitamínicos sem minerais (15), óleo mineral (14)
Idade, forma farmacêutica	23 (1,3)	espironolactona (7), metadona (6), captopril (3), propranolol (2), sildenafil (2)
Idade, forma, via de administração	14 (0,8)	aminofilina (14)
Idade, dose/frequência	8 (0,5)	aminofilina (8)
Indicação, forma farmacêutica, via de administração	6 (0,3)	epinefrina (6)
Idade, indicação, forma farmacêutica	1 (0,1)	ácido acetilsalicílico (1)
Dose/frequência, forma farmacêutica	2 (0,1)	furosemida (1), levotiroxina (1)
Total	1.725	

Considerando os medicamentos não licenciados, os neonatos apresentaram maior exposição ao fosfato tricálcico (18; 9,3%) para tratar a doença metabólica óssea da prematuridade. Em relação aos demais, verificou-se que a maior parte foi utilizada para o trato alimentar e metabolismo (ácido fólico, arginina, benzoato de sódio, biotina, L-carnitina, piridoxina, riboflavina, tiamina), seguido pelo uso de medicamentos para o trato respiratório (cafeína anidra, *antimonium tartaricum*), sistema cardiovascular (alprostadil, furosemida),

sangue e formadores de sangue (ácido fólico, cianocobalamina) e preparações hormonais sistêmicas (acetato de hidrocortisona) (**Tabela 8**).

A maior parte dos medicamentos prescritos foi utilizada de forma não padronizada. A categoria **idade** foi a mais frequente para uso não padronizado, estando os neonatos mais expostos à heparina, seguido por fentanila, aminofilina, polivitamínicos sem minerais e dobutamina (**Tabela 9**).

Com base nos grupos ATC e medicamentos NP (**idade**), verificou-se que medicamentos que atuam no trato alimentar foram os mais frequentes, tendo-se destacado os polivitamínicos sem minerais, a ranitidina e o omeprazol. Ainda de acordo com os grupos ATC, obteve-se a seguinte ordem decrescente: sistema nervoso, trato respiratório, anti-infecciosos para uso sistêmico, sangue e órgãos formadores de sangue, sistema cardiovascular, vários, preparações hormonais sistêmicas, órgãos sensoriais, dermatológicos e sistema musculoesquelético.

Nessa categoria, foram incluídos os medicamentos que **não continham informação de uso em neonato**, a exemplo de heparina, fentanila e aminofilina. Medicamentos **contraindicados** para uso em recém-nascidos e cuja **segurança não tenha sido estabelecida** nessa faixa etária foram também inseridos nesse grupo, a exemplo de dipirona e folinato de cálcio (**Tabela 9**).

De acordo com os subgrupos de medicamentos de uso não padronizado da categoria idade, obteve-se a seguinte sequência de exposição: medicamentos sem informações de uso em neonatos (n = 600; 69,0%), medicamentos contraindicados para recém-nascidos (n = 178; 20,5%) e medicamentos sem segurança estabelecida nos recém-nascidos (n = 91; 10,5%) (**Tabela 9**).

Tabela 9. Medicamentos de uso não padronizado apenas para idade por subcategorias em neonatos internados em neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun2012

Medicamentos de uso não padronizado para idade	n (192)	%
<i>Sem informações sobre uso em recém-nascidos</i>		
heparina	97	50,5
fentanila	92	47,9
aminofilina	87	45,3
polivitamínicos sem minerais	84	43,8
dobutamina	75	39,1
ranitidina	52	27,1
hidrocortisona	23	12,0
tobramicina	13	6,8
alprostadil	12	6,3
dexametasona	9	4,7
paracetamol	9	4,7
oxacilina	7	3,6
complexo B	6	3,1
ibuprofeno	6	3,1
metronidazol	5	2,6
ácido ascórbico	4	2,1
bromoprida	4	2,1
nistatina + óxido de zinco	3	1,6
cianocobalamina	2	1,0
fenitoína	2	1,0
imunoglobulina humana	2	1,0
cloranfenicol	1	0,5
insulina humana regular	1	0,5
pectina, gel de hidróxido de alumínio e caolim coloidal	1	0,5
óxido de zinco + vitamina A + vitamina D	1	0,5
polivitamínico e poliminerais (com cálcio)	1	0,5
zidovudina	1	0,5
<i>Segurança não estabelecida em recém-nascidos</i>		
folinato de cálcio	83	43,2
cefepima	31	16,1
omeprazol	29	15,1
anfotericina B	20	10,4
dopamina	4	2,1
cetamina	3	1,6
fenoterol	2	1,0
micafugina	2	1,0
enoxaparina	1	0,5
metoprolol	1	0,5
norepinefrina	1	0,5
octreotida	1	0,5
<i>Contraíndicado para uso em recém-nascidos</i>		
meropenem	39	20,3
dipirona	37	19,3
fenobarbital	13	6,8
neomicina	1	0,5
sulfadiazina de prata	1	0,5

Nas subcategorias de medicamentos de uso não padronizado para idade, observou-se que medicamentos que atuam no trato alimentar (n = 153; 79,7%) foram mais frequentes para aqueles que não possuíam informação de uso em neonatos, seguido por medicamentos que atuam no sistema nervoso (n = 103; 53,4%), sangue e órgãos formadores de sangue (n = 99; 51,6%), sistema cardiovascular (n = 87; 45,3%), sistema respiratório (n = 87; 45,3%), preparações hormonais sistêmica (n = 32; 16,6%) e anti-infecciosos sistêmicos (n = 16; 8,3%). Dentre os contraindicados, observou-se medicamentos que atuam no sistema nervoso (n = 50; 26,0%), anti-infecciosos de uso sistêmico (n = 39; 20,3%) e os dermatológicos (2; 1,0%). Em relação aos que não possuem segurança estabelecida em neonatos, verificou-se maior prevalência dos fármacos incluídos no grupo vários (n = 83; 43,2%), seguidos por anti-infecciosos do uso sistêmico (n = 53; 27,6%) e medicamentos para o trato alimentar (n = 29; 15,1%) (**Gráfico 1**).

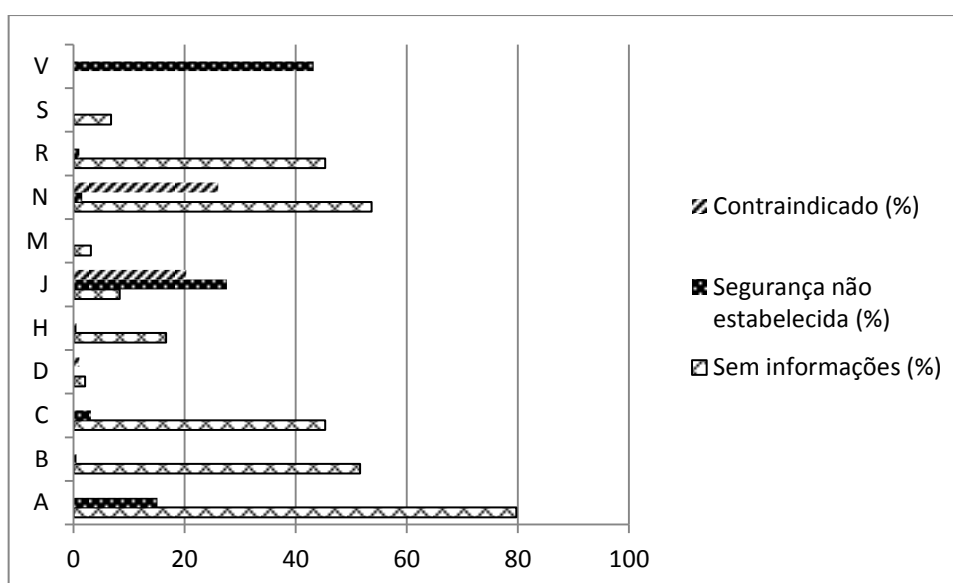


Gráfico 1. Medicamentos de uso não padronizado para idade e subcategorias por grupo ATC.

Dose/frequência foi a segunda categoria de uso NP aos quais os neonatos estiveram mais expostos, em que gentamicina apresentou maior frequência de exposição seguido por ampicilina e polivitamínico com acetato de tocoferol (**Tabela 10**). Quanto ao grupo ATC, verificou-se que a maior parte dos itens estava relacionada a medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico (n = 287; 83,2%), seguido por medicamentos que atuam no trato alimentar (n = 53; 15,3%), sistema nervoso (n = 3; 0,9), sangue e formadores de sangue (n = 2; 0,6%).

Tabela 10. Medicamentos de uso não padronizado para dose/frequência por neonatos.

Medicamentos	neonatos (192)	%
gentamicina	110	57,29
ampicilina	108	56,25
polivitamínico com acetato de tocoferol	53	27,60
amicacina	36	18,75
vancomicina	15	7,81
ampicilina + sulbactam	5	2,60
benzilpenicilina potássica	4	2,08
cefazolina	4	2,08
fluconazol	3	1,56
midazolam	3	1,56
teicoplanina	2	1,04
albumina humana	2	1,04

Quanto à forma farmacêutica, observou-se que 13 medicamentos foram alterados para serem administrados por outras vias, estando os neonatos mais expostos a aminofilina, seguido por espironolactona e metadona (**Tabela 11**). Nessa categoria, foram inseridos medicamentos classificados como de uso não padronizado para indicação, idade, dose e via de administração. Idade foi a categoria com maior número de medicamentos em que foram observadas as prescrições de ácido acetilsalicílico, aminofilina, baclofeno, captopril, epinefrina, espironolactona, fludrocortisona, metadona, propranolol, ranitidina e sildenafil. Em relação à indicação, também foram observadas as prescrições de ácido acetilsalicílico e de epinefrina. Quanto à dose, foram utilizados furosemida e levotiroxina. Já em relação à via de administração, foram prescritos aminofilina e epinefrina.

De acordo com o primeiro nível ATC, percebeu-se que os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (n = 21; 45,6%) foram os mais prescritos, seguidos por aqueles com ação no trato respiratório (n = 14; 30,4%), sistema nervoso (n = 6; 13,0%), preparações

hormonais sistêmicas (n = 2; 4,4%), trato alimentar (n = 1; 2,2%), sistema muscular (n = 1; 2,2%) e medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue (n = 1; 2,2%).

Tabela 11. Medicamentos de uso não padronizado para forma farmacêutica por neonatos.

Medicamento	neonatos (n=192)	%
aminofilina	14	7,29
espironolactona	7	3,65
metadona	6	3,13
propranolol	2	1,04
captopril	3	1,56
fludrocortisona	1	0,52
epinefrina	6	3,13
ranitidina	1	0,52
baclofeno	1	0,52
ácido acetilsalicílico	1	0,52
sildenafil	2	1,04
furosemida	1	0,52
levotiroxina	1	0,52

Apenas os medicamentos fitomenadiona e nistatina foram classificados exclusivamente como de uso não padronizado pela via de administração. Outros medicamentos, também classificados de uso não padronizado para indicação (epinefrina), idade (aminofilina, óleo mineral, polivitamínicos sem minerais) e forma farmacêutica (aminofilina, epinefrina) apresentaram via de administração diferente do recomendado pelo fabricante (**Tabela 12**).

Em relação ao grupo ATC e à frequência de prescrição, observou-se que medicamentos que atuam no sangue e em órgãos formadores de sangue (n = 59; 53,6%) apresentaram maior exposição nos neonatos, seguidos por medicamentos que agem no trato alimentar (n = 29; 26,4%), respiratório (n = 14; 12,7%), cardiovascular (n = 6; 5,4%) e dermatológico (n = 2; 1,3%).

Tabela 12. Medicamentos de uso não padronizado para via de administração por neonatos.

Medicamento	neonatos (n=192)	%
fitomenadiona	59	30,73
óleo mineral	14	7,29
polivitamínicos sem minerais	15	7,81
aminofilina	14	7,29
epinefrina	6	3,13
nistatina	2	1,04

4.1.4 Medicamentos licenciados, não licenciados, de uso não padronizado e comparação com as fontes de informação Micromedex e BNFC

As informações sobre os medicamentos utilizados variaram conforme a referência utilizada. O BNFC foi a fonte que apresentou maior número de medicamentos contendo informações para os recém-nascidos, sendo menor o número de medicamentos (n = 9) que não possuíam informações sobre uso nessa faixa etária. Esse número foi maior para Micromedex (n = 10) e informações das bulas dos medicamentos (n = 27).

Ao comparar os medicamentos licenciados no Brasil com as fontes consultadas pela frequência de prescrição, verificou-se que a maior parte dos medicamentos apresentou indicação para uso em neonatos. Os medicamentos não indicados pelo BNFC (n = 4) foram: domperidona, sulfato ferroso, nistatina e prednisolona. Já a fonte Micromedex apresentou três medicamentos não indicados: domperidona, nistatina e teicoplanina (**Tabela 13**).

Em relação aos medicamentos não licenciados, apenas biotina e hidrocortisona não foram recomendados pelo Micromedex. *Antimonium tartaricum* e fosfato tricálcico não foram encontrados nas duas fontes consultadas; apenas benzoato de sódio não foi encontrado no Micromedex. O restante dos medicamentos apresentaram indicação de uso pelas referências consultadas (**Tabela 13**).

Tabela 13. Estado de licença no Brasil, indicação para neonatos (Micromedex e BNFC 2012-2013) e medicamentos de uso não padronizado em neonatos, UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

Classificação	n (%)	Indicado (%)	MICROMEDEX		BNFC 2012-2013			Medicamentos mais frequentes (neonatos)
			Não (%)	SI (%)	Indicado (%)	Não (%)	SI (%)	
<i>Licenciado</i>	329 (19,1)	259 (78,7)	70 (21,3)	--	248 (75,4)	81 (24,6)	--	domperidona (59) ^{1,3} , vancomicina (55), surfactante pulmonar (49), fitomenadiona (47), furosemida (29), epinefrina (26)
<i>Não licenciado</i>	38 (2,2)	14 (36,8)	3 (7,9)	21 (55,3)	18 (47,4)	--	20 (52,6)	fosfato tricálcico (18) ^{2,4} , alprostadil (2), biotina (2), L-carnitina (2), riboflavina (2), tiamina (2)
<i>Medicamentos de uso não padronizado</i>	1.358 (78,7)	880 (64,8)	311 (22,9)	167 (12,3)	1.231 (90,6)	41 (3,0)	86 (6,3)	
Idade	869 (50,4)	483 (55,6)	287 (33,0)	99 (11,4)	763 (87,8)	24 (2,8)	82 (9,4)	heparina (97), fentanila (92), polivitamínicos sem minerais (91) ² , aminofilina (87), ranitidina (53), dipirona (37) ^{1,4} , cefepime (31) ^{1,4} , omeprazol (29) ¹
Dose/frequência	345 (20,0)	286 (82,9)	6 (1,7)	53 (15,4)	341 (98,8)	4 (1,2)	--	gentamicina (110), ampicilina (108), ampicacina (36), vancomicina (15), midazolam (3), ampicilina/sulbactam (5)
Idade, forma farmacêutica	23 (1,3)	8 (34,8)	15 (65,2)	--	22 (95,7)	1 (4,3)	--	espironolactona (7), metadona (6), captopril (3), propranolol (2), sildenafil (2)
Idade, via de administração	29 (1,7)	14 (48,3)	--	15 (51,7)	15 (51,7)	14 (48,3)	--	polivitamínicos sem minerais (15) ² , óleo mineral (14) ^{2,3}
Via de administração	61 (3,5)	59 (96,7)	2 (3,3)	--	59 (96,7)	2 (3,3)	--	fitomenadiona (59), nistatina (2) ^{1,3}
Idade, forma, via de administração	14 (0,8)	14 (100,0)	--	--	14 (100,0)	--	--	aminofilina (14)
Idade, dose/frequência	8 (0,5)	8 (100,0)	--	--	8 (100,0)	--	--	aminofilina (8)
Indicação, forma farmacêutica, via de administração	6 (0,3)	6 (100,0)	--	--	6 (100,0)	--	--	epinefrina (6)
Idade, indicação, forma farmacêutica	1 (0,1)	1 (100,0)	--	--	1 (100,0)	--	--	ácido acetilsalicílico (1) ¹
Dose/frequência, forma farmacêutica	2 (0,1)	2 (100,0)	--	--	2 (100,0)	--	--	furosemida (1), levotiroxina (1)
Total	1.725 (100,0)	1.153 (66,8)	384 (22,3)	188 (10,9)	1.497 (86,8)	122 (7,1)	106 (6,1)	

¹ Não indicado Micromedex² Não encontrado Micromedex³ Não indicado BNFC⁴ Não encontrado BNFC

SI Sem informações

Os medicamentos de uso não padronizados ($n = 1.358$) apresentaram maior número de medicamentos indicados pelo BNFC ($n = 1.231$) do que em relação aos do Micromedex ($n = 912$). Realizada inversa foi observada para os medicamentos não indicados (**Tabela 13**).

De acordo com o primeiro nível ATC, observou-se maior número de anti-infecciosos sistêmicos (J) para o BNFC ($n = 350$) e o Micromedex ($n = 310$). Os níveis diferem entre as duas fontes para medicamentos que atuam no trato alimentar (A) e sangue e formadores de sangue (B), enquanto que os valores se aproximam para o sistema nervoso (N) (**Gráfico 2**).

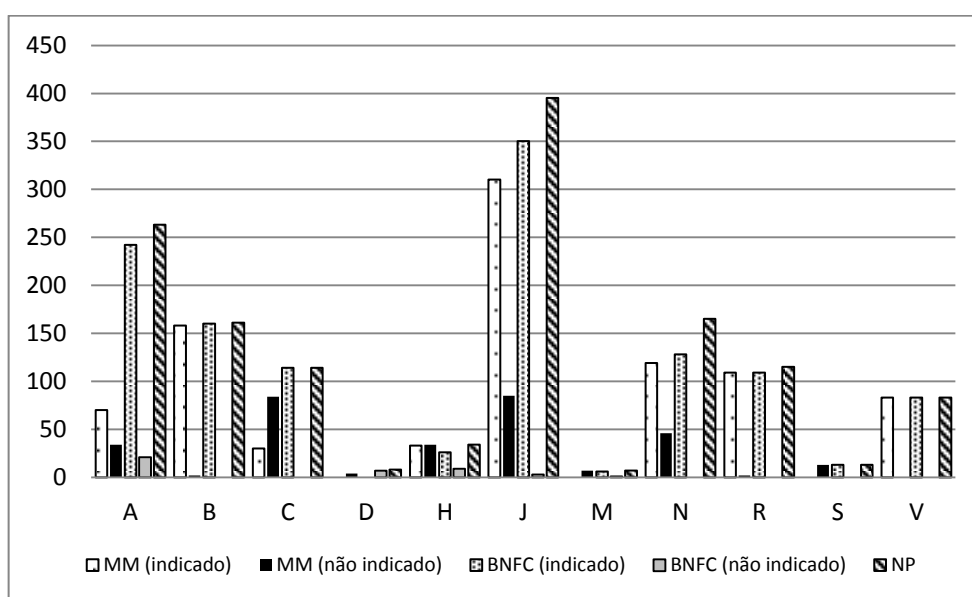


Gráfico 2. Comparação entre as fontes Micromedex (MM), BNFC e uso não padronizado (NP) por grupo ATC.

Ampicilina, aminofilina e fentanila foram os medicamentos mais prescritos que apresentaram indicação, de acordo com ambas as fontes consultadas. Alguns dos medicamentos apresentaram recomendação, no entanto, a classificação quanto ao uso NP estava relacionada à forma farmacêutica, especialmente aos medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, a exemplo de furosemida, espironolactona e captopril (**Tabela 14**).

Tabela 14. Medicamentos de uso não padronizado que foram indicados pelas fontes Micromedex e BNFC2012-2013.

	Número de medicamentos	Medicamentos não indicados (neonatos)
BNFC 2012-2013	1.231	<p><i>Trato alimentar e metabolismo</i> ácido ascórbico (4), insulina humana regular (1), omeprazol (269), polivitamínico com acetato de tocoferol (53), polivitamínico e poliminerais (com cálcio) (1), polivitamínicos sem minerais (99), ranitidina (53)</p> <p><i>Sangue e órgãos formadores de sangue</i> ácido acetilsalicílico (1), albumina humana (2), cianocobalamina (2), enoxaparina (1), fitomenadiona (59), heparina (97)</p> <p><i>Sistema cardiovascular</i> alprostadil (12), captopril (3), dobutamina (75), dopamina (4), epinefrina (6), espironolactona (7), furosemida (1), metoprolol (1), norepinefrina (1), propranolol (2), sildenafil (2)</p> <p><i>Preparações hormonais sistêmicas</i> fludrocortisona (1), hidrocortisona (23), levotiroxina (1), octreotida (1)</p> <p><i>Anti-infecciosos de uso sistêmico</i> amicacina (36), ampicilina (108), ampicilina +sulbactam (5), anfotericina B (20), benzilpenicilina potássica (4), fluconazol (3), gentamicina (110), meropenem (39), metronidazol (5), micafugina (2), teicoplanina (2), vancomicina (15), zidovudina (1)</p> <p><i>Sistema musculoesquelético</i> ibuprofeno (6)</p> <p><i>Sistema nervoso</i> cetamina (3), fenitoína (2), fenobarbital (13), fentanila (92), metadona (6), midazolam (3), paracetamol (9)</p> <p><i>Sistema respiratório</i> aminofilina (109)</p> <p><i>Órgãos sensoriais</i> tobramicina (13)</p> <p><i>Vários</i> folinato de cálcio (93)</p>
Micromedex	912	<p><i>Trato alimentar e metabolismo</i> cianocobalamina (2), insulina humana regular (1), óleo mineral (14), ranitidina (53)</p> <p><i>Sangue e órgãos formadores de sangue</i> albumina humana (2), fitomenadiona (59), heparina (97)</p> <p><i>Sistema cardiovascular</i> alprostadil (12), captopril (3), dopamina (4), epinefrina (6), furosemida (1), propranolol (2), sildenafil (2)</p> <p><i>Preparações hormonais sistêmicas</i> levotiroxina (1)</p> <p><i>Anti-infecciosos de uso sistêmico</i> amicacina (36), ampicilina (108), ampicilina +sulbactam (5), anfotericina B (20), benzilpenicilina potássica (4), fluconazol (3), gentamicina (110), oxacilina (7), vancomicina (15), zidovudina (1)</p> <p><i>Sistema nervoso</i> fenitoína (2), fenobarbital (13), fentanila (92), midazolam (3), paracetamol (9)</p> <p><i>Sistema respiratório</i> aminofilina (109)</p> <p><i>Órgãos sensoriais</i> cloranfenicol (1)</p> <p><i>Vários</i> folinato de cálcio (83)</p>

Entre os medicamentos de uso não padronizado, 11 medicamentos não foram indicados pelo BNFC, apresentando maior número: óleo mineral (n = 14), dexametasona (n = 9) e complexo B (n = 6). Enquanto que, de acordo com o Micromedex, 29 medicamentos não foram indicados apresentando maior número dobutamina (n = 75), dipirona (n = 37), meropenem (n = 39) e omeprazol (n = 29). Dos medicamentos não indicados pelo BNFC, sete não apresentaram indicação pelo Micromedex, enquanto que o restante não foi encontrado (**Tabela 15**).

Os medicamentos que atuam no sistema nervoso, seguidos pelo cardiovasculares e os de trato alimentar apresentaram maior número de itens de uso não padronizado e não indicados pelo Micromedex (**Gráfico 2**); enquanto que, para o BNFC, esse número foi maior para fármacos que atuam no trato alimentar e no metabolismo, preparações hormonais sistêmicas e os dermatológicos (**Tabela 15**).

Tabela 15. Medicamentos de uso não padronizado que não foram indicados pelas fontes Micromedex e BNFC2012-2013.

	Número de medicamentos	Medicamentos não indicados (neonatos)
BNFC 2012-2013	41	<p><i>Trato alimentar e metabolismo</i> baclofeno (14), complexo B (39), pectina, gel de hidróxido de alumínio e caolim coloidal (1), óleo mineral (192)</p> <p><i>Dermatológicos</i> neomicina (1), nistatina (4), nistatina + óxido de zinco (20), sulfadiazina de prata (1)</p> <p><i>Preparações hormonais sistêmicas</i> dexametasona (28)</p> <p><i>Anti-infecciosos de uso sistêmico</i> imunoglobulina humana (2)</p> <p><i>Órgãos sensoriais</i> cloranfenicol (5)</p>
Micromedex	311	<p><i>Trato alimentar e metabolismo</i> baclofeno (1), bromoprida (4), pectina, gel de hidróxido de alumínio e caolim coloidal (1), omeprazol (29)</p> <p><i>Sangue e órgãos formadores de sangue</i> ácido acetilsalicílico (1), enoxaparina (1)</p> <p><i>Sistema cardiovascular</i> dobutamina (75), espirolactona (7), metoprolol (1), norepinefrina (1)</p> <p><i>Dermatológicos</i> neomicina (1), nistatina (2), sulfadiazina de prata (1)</p> <p><i>Preparações hormonais sistêmicas</i> dexametasona (9), fludrocortisona (1), hidrocortisona (23), octreotida (1)</p> <p><i>Anti-infecciosos de uso sistêmico</i> cefazolina (4), cefepima (31), imunoglobulina humana (2), meropenem (39), metronidazol (5), micasfugina (2), teicoplanina (2)</p> <p><i>Sistema musculoesquelético</i> ibuprofeno (6)</p> <p><i>Sistema nervoso</i> cetamina (3), dipirona (37), metadona (6)</p> <p><i>Sistema respiratório</i> fenoterol (2)</p> <p><i>Órgãos sensoriais</i> tobramicina (13)</p>

4.1.5 Medicamentos potencialmente perigosos

Foram categorizados como MPP 15 medicamentos, entre os quais os neonatos estiveram sob risco de exposição à heparina (n = 97), fentanila (n = 92), dobutamina (n = 75), epinefrina (n = 32), anfotericina B (n = 20), midazolam (n = 15), metadona (n = 6), dopamina (n = 4), cetamina (n = 3), fenoterol (n = 2), enoxaparina (n = 1), insulina humana regular (n =

1), metoprolol (n = 1), norepinefrina (n = 1) e pancurônio (n = 1). Desses medicamentos, apenas pancurônio não foi usado de forma NP. Midazolam e epinefrina foram utilizados de acordo com a licença em 76 e 75, em prescrições para 14 e 27 neonatos, respectivamente; enquanto que em 15 e 19 prescrições tiveram uso NP para midazolam (NP dose; 3 neonatos) e epinefrina (NP indicação/forma/via de administração; 6 neonatos), respectivamente.

De acordo com o 1º nível ATC, verificou-se que medicamentos que atuam no sistema cardiovascular apresentaram maior número de medicamentos (n = 5), seguidos por sistema nervoso (n = 4), sangue e órgãos formadores de sangue (n = 2), trato alimentar e metabolismo (n = 1), anti-infecciosos de uso sistêmico (n = 1), sistema musculoesquelético (n = 1) e respiratório (n = 1).

A maioria dos neonatos (72,3%) foi exposta a medicamentos potencialmente perigosos (MPP); observou-se maior exposição entre neonatos abaixo de 31 semanas de IG ($p < 0,05$). No entanto, ao utilizar a taxa de incidência como medida, verificou-se que neonatos nas faixas RNPT (28-30 sem), RNPT (31-33 sem) e RNT apresentaram TI acima de 4,0. Ao se analisar o número de MPP por prescrição, verificou-se que não houve diferenças entre as IG ($p < 0,05$) (**Tabela 16**).

Tabela 16. Medicamentos potencialmente perigosos (MPP), de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo	Pré-termo			A termo	Total
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem	
Exposto a MPP (%)	19 (82,6)	33 (97,0)	29 (60,4)	27 (69,2)	31 (64,5)	139 (72,4) ^a
TI	3,4	4,0	4,1	3,8	4,2	3,8
Número de MPP	2,6	2,4	2,1	2,7	2,7	2,5
DP	±1,4	±1,5	±1,1	±1,5	±1,5	±1,4 ^b
MPP por prescrição	0,7	0,8	0,4	0,7	0,7	0,6
DP	±0,5	±0,8	±0,5	±1,0	±0,9	±0,8

TI taxa de incidência

DP desvio-padrão

^a Qui-quadrado de Pearson ($p = 0,002$)

^b Teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,561$)

4.1.6 Excipientes nocivos

Foram prescritas 103 formulações durante o período de estudo, das quais 25 (24,3%) não apresentaram bulas (14 formulações manipuladas em farmácia de manipulação; 11 formulações sem bulas disponibilizadas nas fontes consultadas). Dessas formulações, apenas 06 (5,8%) não tiveram nenhum excipiente em sua constituição (a exemplo de ampicilina sódica e cefazolina sódica). Das 71 restantes, 29 (28,1%) apresentaram excipientes nocivos (EN). O maior número foi de formulações injetáveis (n = 11), seguidas por soluções/suspensão/emulsão oral (n = 10), comprimido (n = 4), solução inalatória (n = 2), solução oftálmica (n = 1), pomada (n = 1).

De acordo com a forma farmacêutica, o percentual de formulações contendo EN foi de 100% para soluções inalatórias, 91% comprimidos, 50% soluções oftálmicas, 34,5% soluções/suspensões/emulsões orais, 25% pomadas e 20% para formulações injetáveis. As apresentações orais apresentaram acima de dois EN (ibuprofeno suspensão oral, polivitamínico com acetato de tocoferol solução oral, domperidona suspensão oral, paracetamol solução oral, ranitidina solução oral, sulfato ferroso solução oral), juntamente com sulfadiazina de prata pomada. Formulações injetáveis e soluções oftálmicas apresentaram um a dois EN em cada formulação, enquanto que as demais apresentaram apenas um EN (**Tabela 17**).

As formulações mais prescritas contendo EN foram domperidona solução oral, polivitamínico com acetato de tocoferol solução oral e fentanila solução injetável 0,05 mg/mL (10 mL). No entanto, de acordo com os neonatos expostos, verificou-se que gentamicina (sulfato) solução injetável 10 mg/mL (1 mL), fentanila solução injetável 0,05 mg/mL (10 mL) e heparina sódica solução injetável apresentaram maior frequência (**Tabela 17**).

Tabela 17. Formulações contendo excipientes nocivos, de acordo com a frequência de prescrição, número de EN e neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

Formulação	EN	Prescrição (n)	Nº. EN	Neonatos
domperidona suspensão oral	BS, P80, SS	973	3	59
polivitamínico com acetato de tocoferol solução oral	MP, PG, PP, SS	680	4	53
fentanila solução injetável 0,05 mg/mL (10 mL)	MP, PP	721	2	93
gentamicina (sulfato) solução injetável 10 mg/mL(1 mL)	MP, PP	559	2	100
fitomenadiona solução injetável 10 mg/mL	P80, PG	291	2	70
sulfato ferroso solução oral	MP, PP, SS	243	3	20
heparina sódica solução injetável	AB	241	1	71
fenobarbital sódico solução injetável	P80, PG	113	2	12
paracetamol solução oral	BS, ET, SS	113	3	9
espironolactona comprimido	PG	97	1	7
metadona (cloridrato) comprimido	P80	86	1	6
tobramicina solução oftálmica	CB, P80	72	2	13
gentamicina solução injetável 40 mg/mL(2 mL)	MP, PP	63	2	12
surfactante exógeno pulmonar natural	ET	56	1	49
fenobarbital solução oral	ET, PG	48	2	3
fludrocortisona comprimido	BS	32	1	1
metoprolol solução injetável	MP, PP	29	2	1
dexametasona solução injetável	MP, PP	28	2	9
ranitidina solução oral	MP, PP, SS	25	3	2
ibuprofeno suspensão oral	BS, P80, SS	22	4	6
polivitamínico e poliminerais (com cálcio) solução oral	MP, SS	9	2	1
furosemida comprimido	ET	6	1	1
alprostadil solução injetável	ET	4	1	2
dipirona sódica solução oral	BS	4	1	3
fenitoína sódica solução injetável	ET, PG	4	2	2
fenoterol solução inalatória	CB	4	1	2
prednisolona solução oral 3 mg/ml	MP, AB	2	2	1
sulfadiazina de prata pomada	MP, PG, PP	1	3	1

EN excipiente nocivo; *AB* álcool benzílico; *BS* benzoato de sódio; *CB* cloreto de benzalcônio; *ET* etanol; *MP* metilparabeno; *PG* propilenoglicol; *PP* propilparabeno; *P80* polissorbato 80; *SS* sacarina sódica

Quase todos os neonatos (91,6%) estiveram expostos a excipientes nocivos (EN), sendo menor o percentual de expostos na faixa RNT (83,3%). Ao se avaliar pela taxa de incidência, verificou-se que os RNPT (31-33 sem) apresentaram maior TI (6,4), enquanto que os RNMPT tiveram a menor TI (3,8). Em relação ao tempo de exposição, observou-se que a mediana de dias de exposição foi maior em neonatos com idade inferior a 31 semanas ($p < 0,05$). Além disso, neonatos nessa faixa tiveram prescrição de um maior número de formulações contendo EN (**Tabela 18**).

Tabela 18. Exposição a excipientes nocivos, de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo	Pré-termo			A termo	Total
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem	
Exposto EN (%)	21 (91,3)	34 (100,0)	45 (93,7)	36 (92,3)	40 (83,3)	176 (91,6) ^a
<i>TI</i>	3,8	4,1	6,4	5,1	5,5	4,8
Formulações com EN	4,5	4,5	3,2	4,1	3,8	3,4
<i>DP</i>	±2,1	±2,0	±1,6	±1,7	±2,2	±2,1 ^b
Dias de exposição (MED)	13,0	18,9	10,5	9,5	5,0	8,5
<i>Intervalo</i>	2-89	1-81	1-59	1-48	1-73	1-89

TI taxa de incidência

DP desvio-padrão

MED mediana

^a Qui-quadrado de Pearson ($p = 0,101$)

^b Teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,001$)

Os excipientes metilparabeno (4,2), propilparabeno (4,2) e polissorbato 80 (3,0) foram os que apresentaram maior taxa de incidência. Metil e propilparabeno, propilenoglicol e sacarina apresentaram maiores TI na faixa de IG entre 31-33 semanas. Polissorbato 80, benzoato de sódio e etanol apresentaram maior TI na faixa de RNPT (28-30 sem). Álcool benzílico e cloreto de benzalcônio apresentaram maior TI nos grupos RNT e RNPT (34-36 sem) (**Tabela 19**).

Ao se avaliar o tempo de exposição aos excipientes, verificou-se que benzoato de sódio e sacarina sódica apresentaram mediana de tempo maior que os demais, especialmente em neonatos com IG inferior a 31 semanas. O tempo de exposição varia de acordo com o excipiente e a IG, sendo, aparentemente, maior nos extremos inferiores de IG, exceto para etanol que apresentou mediana de tempo maior que as outras faixas de IG (**Tabela 19**).

Tabela 19. Excipientes nocivos, de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, jan-jun 2012.

	Pré-termo extremo		Pré-termo						A termo		Total	TI
	< 28 sem	TI	28-30 sem	TI	31-33 sem	TI	34-36 sem	TI	≥ 37 sem	TI		
Metilparabeno	20	3,6	29	3,5	40	5,7	35	5,0	27	3,7	151	4,2
Metilparabeno (dias) ^a	12,0 (2-85)		13,0 (1-81)		5,0 (1-59)		8,0 (1-40)		7,0 (1-54)		8,0 (1-85)	
Propilparabeno	20	3,6	29	3,5	40	5,7	35	5,0	27	3,7	151	4,2
Propilparabeno (dias) ^a	12,0 (2-85)		13,0 (1-81)		5,0 (1-59)		8,0 (1-40)		7,0 (1-54)		8,0 (1-85)	
Polissorbato 80	15	2,7	28	3,4	21	3,0	20	2,8	23	3,2	107	3,0
Polissorbato 80 (dias) ^a	6,0 (1-57)		12,0 (1-69)		6,0 (1-39)		11,5 (1-45)		5,0 (1-43)		7,0 (1-69)	
Propilenoglicol	14	2,5	27	3,3	23	3,3	19	2,7	21	2,9	104	2,9
Propilenoglicol (dias) ^a	8,0 (1-51)		8,0 (1-66)		4,0 (1-23)		8,0 (1-44)		4,0 (1-66)		6,0 (1-66)	
Sacarina	8	1,4	19	2,3	22	3,1	17	2,4	14	1,9	80	2,2
Sacarina (dias) ^a	25,5 (1-73)		20,0 (1-67)		6,5 (1-41)		11,0 (3-44)		8,5 (3-64)		11,5 (1-73)	
Álcool benzílico	14	2,5	15	1,8	12	1,7	11	1,6	20	2,7	72	2,0
Álcool benzílico (dias) ^a	2,5 (1-5)		3,0 (1-9)		2,0 (1-7)		2,0 (1-7)		2,0 (1-23)		2,0 (1-23)	
Benzoato de sódio	6	1,1	19	2,3	13	1,8	13	1,8	14	1,9	65	1,8
Benzoato de sódio (dias) ^a	20,5 (1-56)		16,0 (1-67)		10,0 (1-36)		12,0 (4-44)		8,5 (1-48)		12,0 (1-67)	
Etanol	11	2,0	22	2,7	11	1,6	11	1,6	9	1,2	64	1,8
Etanol (dias) ^a	1,0 (1-19)		1,0 (1-2)		1,0 (1-2)		1,0 (1-22)		3,0 (1-59)		1,0 (1-59)	
Cloreto de benzalcônio	2	0,4	3	0,4	2	0,3	5	0,7	3	0,4	15	0,4
Cloreto de benzalcônio (dias) ^a	6,0 (5-7)		7,0 (6-7)		5,5 (1-10)		3,0 (2-8)		4,0 (1-7)		5,0 (1-10)	

TI taxa de incidência; ^a mediana

4.2 Seção 2 – Descrição dos excipientes nocivos e potencialmente nocivos

4.2.1 Descrição das características dos recém-nascidos

Durante o período do estudo, 89 pacientes foram admitidos na UTIN, dos quais 4 não atenderam aos critérios de inclusão por possuírem idade superior a 28 dias e 6 foram excluídos da investigação por apresentarem dados incompletos ou por utilizarem apenas hidratação venosa (4,2 respectivamente). Dos 79 neonatos incluídos no estudo, 57 (72,2%) eram pré-termo, 16 (20,6%) a termo e 6 (7,6%) pré-termo extremo, 40 (50,6%) do sexo masculino, média de altura 42,1 cm (\pm 5,3), peso médio 1.793,0 g (\pm 855,7) com mediana de 1.650 g, sendo 63 (80,7%) de baixo peso ($<$ 2.500 g) incluindo 35 de muito baixo peso ($<$ 1.500 g). O tempo médio de internação dos pacientes foi de 22,6 dias (\pm 17,7) e ocorreram 24 óbitos no período. Os diagnósticos mais frequentes foram: desconforto respiratório (30,1%), icterícia (11,6%), sepse (8,4%), infecção bacteriana/fúngica (6,8%) e doença da membrana hialina (5,3%).

4.2.2 Formulações prescritas

Os recém-nascidos em estudo receberam 1.303 prescrições (média de 16,5 prescrições/paciente DP \pm 16,1; mediana 10 prescrições/paciente, variação 1-70), com um total de 733 formulações prescritas (média de 9,2 DP \pm 5,6; mediana 9 por paciente; variação 1-26), sendo 77 formulações distintas com 70 distintos princípios ativos. Os recém-nascidos pré-termos apresentaram maior número de prescrições (média de 18,8 prescrições/paciente, n = 57), seguido por recém-nascido a termo (média 11,1 prescrições/paciente, n = 16) e recém-nascido pré-termo extremo (média 8,8 prescrições/paciente, n = 6). As classes terapêuticas dos fármacos mais prescritos foram aparelho digestivo e metabolismo (n = 21; 29,2%), anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (n = 16; 22,2%) e fármacos utilizados no sistema cardiovascular (n = 11; 13,9%). As 5 formulações mais prescritas foram: aminofilina solução injetável (n = 566, 9,8%), polivitamínico sem minerais solução injetável (n = 409, 7,0%),

polivitamínico sem minerais solução oral (n = 404, 6,9%), domperidona solução oral (n = 324, 5,6%), ranitidina solução injetável (n = 294, 5,0%).

Quanto à forma farmacêutica das 77 formulações, 40 eram injetáveis (51,9%), 22,0% soluções orais, 9,0% comprimidos, 7,8% suspensões orais, 2,6% emulsões orais, 2,6% soluções oftálmicas, 1,3% solução inalatória por via pulmonar, 1,3% suspensão estéril para administração intratraqueal, 1,3% pomada.

4.2.3 Classificação dos excipientes presentes nas formulações prescritas

Das 77 formulações investigadas, somente foi possível obter a bula de 58, sendo que apenas 53 citavam os excipientes; o número médio de excipientes por formulação foi de 5,3 (mediana 4, variação 1-14) com um total de 86 excipientes, dos quais 21 estavam presentes na publicação de Lass et al. (09 nocivos e 12 potencialmente nocivos). Classificaram-se os excipientes em: a) *excipientes nocivos e potencialmente nocivos* (n = 57, 66,2%); b) *potencialmente seguros* (n = 8,9,3%); c) *sem dados sobre segurança em humanos* (n = 1, 1,2%); d) *descrição apresentada pelo fabricante não permite busca de informação na literatura especificada* (n = 20, 23,3%).

Os excipientes da categoria “a” foram subdivididos em excipientes nocivos (EN; n = 9) e potencialmente nocivos (EPN; n = 48), presentes em 48 formulações, dentre as quais, 04 apresentaram apenas o primeiro tipo, 24 apenas o segundo e 20 possuíam as duas modalidades (**Tabelas 20 e 21**). Na categoria “b”, foram incluídos os excipientes ácido cítrico, ácido clorídrico, ácido esteárico, água, amido, celulose microcristalina, citrato de sódio e simeticona, presentes em 8 formulações, empregados como diluentes, agentes suspensores, solventes e antioxidantes. Na categoria “c”, incluiu-se carmelose sódica presente em 02 formulações com função de agente suspensor. Na categoria “d”, foram incluídos aromatizantes, essências e corantes, tais como: essência de menta, aroma artificial de laranja, corante amarelo óxido de ferro.

4.2.4 Excipientes nocivos ou potencialmente nocivos e exposição aos neonatos

Sessenta e nove recém-nascidos (87,3%) foram expostos a um ou mais excipientes reconhecidamente nocivos, com média de 4,6 EN/neonato (DP \pm 1,8, variação 1-8, mediana = 5) e média de 3,4 formulações contendo EN/neonato (DP \pm 1,8, variação 1-9, mediana 3). Estiveram expostos a excipientes nocivos todos os recém-nascidos pré-termo extremo (n = 6), 85,9% daqueles pré-termo (n = 49) e 87,5% dos recém-nascidos a termo (n = 14), sendo 34 (43,0%) de muito baixo peso (< 1.500 g).

A medida da taxa de incidência (TI) permite avaliar o risco de exposição de cada neonato internado a cada excipiente; assim, conforme a Tabela 1 relativa aos Excipientes Nocivos (EN), o polissorbato 80 apresentou uma TI de 3,23%, significando que, de 100 neonatos que permanecem internados durante 10 dias, 32 são expostos a esse excipiente. O risco de exposição aos EN foi decrescente para propilenoglicol, propilparabeno, metilparabeno, álcool benzílico, sacarina, etanol, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio.

Conforme a taxa de incidência, os RN de muito baixo peso apresentam maior risco de exposição a polissorbato 80 (1,33%), propilenoglicol (1,33%), propilparabeno (1,61%), metilparabeno (1,17%), etanol (1,11%) e álcool benzílico (0,94%), enquanto que os pré-termo extremo e aqueles pré-termo tem maior risco para polissorbato 80 (2,68%), propilenoglicol (2,62%), propilparabeno (2,51%), metilparabeno (1,95%), etanol (1,67%).

Quase todos os neonatos (98,7%) foram expostos a um ou mais excipientes potencialmente nocivos (EPN). O risco de exposição foi maior para hidróxido de sódio (3,38%), citrato de sódio (3,01%), bissulfito de sódio (2,68%), ácido acético (2,56%) e fenol (2,56%) (**Tabela 21**).

De acordo com a taxa de incidência, os RN de muito baixo peso possuem maior risco de exposição a etilenodiamina (1,73%), hidróxido de sódio (1,67%), ácido acético (1,61%), acetato de sódio (1,61%). Os recém-nascidos pré-termo extremo e pré-termo têm maior risco para hidróxido de sódio (2,79%), etilenodiamina (2,45%), ácido acético (2,45%), citrato de sódio (2,40%) e bissulfito de sódio (2,23%).

Tabela 20. Excipientes nocivos identificados nas formulações prescritas a neonatos (1.791 neonatos-dias) em uma UTIN em Brasília, Brasil, janeiro-março 2012.

Excipiente	Nº de neonatos	TI ¹ x 100 neonatos	Categoria funcional	Formulações (nº de neonatos)	Considerações sobre segurança
Polissorbato 80	58	3,23	Tensoativo	fenobarbital, solução injetável (4); ibuprofeno, suspensão oral (1); domperidona, solução oral (20); fitomenadiona, solução injetável 10 mg/ml (46); metadona, comprimido(1); tobramicina, solução oftálmica (4)	Síndrome E-Ferol - trombocitopenia, disfunção renal, hepatomegalia, colestase, ascite, hipotensão, acidose metabólica
Propileno glicol	55	3,07	Conservante; solvente	fitomenadiona, solução injetável 10 mg/ml (46); polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28); fenobarbital, solução injetável (4); espirolactona, comprimido(3); fenitoína, solução injetável(2); fenobarbital, solução oral(4); ibuprofeno, suspensão oral (1) Metoprolol, solução injetável(1); nistatina, suspensão oral(1); bromopride, oral solution (1); polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28); fentanil, solução injetável (41); sulfato ferroso, solução oral (6); ranitidina, xarope (1); dexametasona, solução injetável (3)	Irritação da pele; depressão do sistema nervoso central (SNC). Altas doses – eventos adversos hepáticos, respiratórios, hemólise, toxicidade renal e cardiovascular
Propilparabeno	54	3,01	Conservante	Polivitamínicos (com minerais), solução oral (2); ranitina, xarope (1); dexametasona, solução injetável (3); metoprolol, solução injetável(1); nistatina, suspensão oral(1); bromopride, oral solution (1); polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28); fentanil, solução injetável (41); sulfato ferroso, solução oral (6)	Reações de hipersensibilidade; hiperbilirrubinemia em recém-nascidos
Metilparabeno	45	2,51	Conservante	Heparina, solução injetável (38)	Reações de hipersensibilidade; hiperbilirrubinemia em recém-nascidos
Álcool benzílico	38	2,12	Conservante; solvente	Nistatina, suspensão oral(1); polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28); domperidona, solução oral (20); sulfato ferroso, solução oral (6); paracetamol, oral suspension (4); ranitina, xarope (1); ibuprofeno, suspensão oral (1); polivitamínicos (com minerais), solução oral (2); bromoprida, solução oral (1)	Síndrome tóxica fatal em recém-nascidos de baixo peso ao nascer; hipersensibilidade; neurotoxicidade; dor de cabeça, vertigem, náuseas, vômitos e diarreia; superexposição pode resultar em depressão do SNC e insuficiência respiratória
Sacarina sódica	33	1,84	Edulcorante	Fenitoína, solução injetável (2); paracetamol, suspensão oral (4); fenobarbital, solução oral(4); nistatina, suspensão oral(1); alprostadil, 500 mcg pó para injeção (2); surfactante pulmonar, suspensão inalatória (25)	Urticária com prurido e reações de fotossensibilidade
Etanol	33	1,84	Solvente	Ibuprofeno, suspensão oral (1); domperidona, solução oral (20); paracetamol, suspensão oral (4); fludrocortisona, comprimido (1)	Depressão do SNC, intoxicação, depressão de ação medular, letargia, amnésia, hipotermia, hipoglicemia, estupor, coma, depressão respiratória, doenças cardiovasculares
Benzoato de sódio	22	1,22	Conservante; lubrificante	Tobramicina, solução oftálmica (4); fenoterol, solução inalatória (1)	Hiperbilirrubinemia em recém-nascidos; acidose metabólica e neurotoxicidade; irritação na pele, olhos, mucosas
Cloreto de benzalcônio	5	0,27	Conservante; solubilizante; umectante		Irritação da pele e hipersensibilidade; broncoespasmo em asmáticos

¹TI- Taxa de incidência

Tabela 21. Excipientes potencialmente nocivos identificados nas formulações prescritas a neonatos (1.791 neonatos-dias) em uma UTIN em Brasília, Brasil, janeiro-março 2012.

Excipiente	Nº de neonatos	TI ¹ x 100 neonatos	Categoria funcional	Formulações (nº de neonatos)	Considerações sobre segurança
Hidróxido de sódio	58	3,38	Corretor de pH	Ácido fólico, solução injetável (46); albumina, solução injetável (4); anfotericina B, pó para injeção (7); dexametasona, solução injetável (3); dobutamina, solução injetável (34); fenitoína, solução injetável (2); fenobarbital, solução injetável (4); fenobarbital, solução oral (4); fitomenadiona, solução injetável 2 mg/0,2 ml (10); furosemida, solução injetável (11); micafunfina, pó para injeção (2); midazolam, solução injetável (4); nistatina, suspensão oral (1); omeprazol, pó para injeção (8); ranitina, xarope (1); surfactante pulmonar, suspensão inalatória (25); tobramicina, solução oftálmica (4)	Irritação para a pele, olhos, das membranas mucosas (altas concentrações), pneumonite tóxica; dermatotoxina; disfagia
Citrato de sódio	54	3,01	Corretor de pH; tensoativo	Amicacina, solução injetável (23); dexametasona, solução injetável (3); fentanil, solução injetável (41)	Desconforto gastrointestinal ou diarreia; olhos e irritação do trato respiratório; pode produzir alcalose (altas concentrações)
Bissulfito de sódio	48	2,68	Conservante; antioxidante	Amicacina, solução injetável (23); dexametasona, solução injetável (3); dobutamina, solução injetável (34); epinefrina, solução injetável (18)	Reações do tipo de hipersensibilidade (broncoespasmo e anafilaxia)
Ácido acético, glacial	46	2,56	Corretor de pH	Fitomenadiona, solução injetável 10 mg/ml (46)	Hipotensão súbita e arritmias (durante a diálise de acetato); irritante para a pele, olhos, nariz e boca
Fenol	46	2,56	Conservante	Fitomenadiona, solução injetável 10 mg/ml (46); polivitamínicos (sem minerais), solução injetável (40)	Efeitos sobre o SNC, hiperbilirrubinemia, nefrotoxicidade, anemia e pode resultar em morte
Acetato de sódio²	46	2,56	Conservante; corretor de pH; tamponante; flavorizante	Fitomenadiona, solução injetável 10 mg/ml (46)	Tóxica se injetada por via intravenosa; moderadamente tóxica por ingestão; irritante para a pele e os olhos
Etilenediamina²	45	2,51	Complexante da teofilina para resultar em produto solúvel	Aminofilina, solução injetável (45)	Sensibilização cutânea; reações de hipersensibilidade; irritação na pele, olhos e sistema respiratório
Fosfato de sódio anidro (monobásico, dibásico)²	32	1,78	Tamponante	Anfotericina B, pó para injeção (7); hidrocortisona, pó para injeção; nistatina, suspensão oral (1); ranitidina, solução injetável (27); ranitina, xarope (1)	Gastrointestinais (GI) distúrbios incluindo diarreia, náuseas e vômitos; hiperfosfatemia
Glicerina	29	1,61	Conservante; umectante	Fenobarbital, solução oral (4); ibuprofen, oral suspension (1); nistatina, suspensão oral (1); polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28)	Dor de cabeça, sede, náusea, e hiperglicemia; administração parenteral: redução da pressão craniana, indução de hemólise, hemoglobinúria e insuficiência renal
Óleo de rícino polioxietileno	29	1,61	Tensoativo solubilizante	Polivitamínicos (sem minerais), solução oral (28)	Reações anafiláticas, cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade pulmonar
Fosfato de potássio monobásico	27	1,50	Tamponante; tensoativo.	Ranitina, xarope (1); ranitidina, solução injetável (27)	Diarreia, hiperfosfatemia, hipocalcemia após a ingestão

Excipiente	Nº de neonatos	TI ¹ x 100 neonatos	Categoria funcional	Formulações (nº de neonatos)	Considerações sobre segurança
Ácido sulfúrico	23	1,28	Corretor de pH.	Amicacina, solução injetável (23)	Carcinogênico; sintomas de bronquite em crianças (aerossóis de ácido sulfúrico); ingestão pode causar ferimentos graves ou morte
Metabissulfito de sódio²	20	1,11	Conservante; antioxidante.	Bromoprida, solução oral (1); metamizole, injectable solution (17); dopamine, injectable solution (2); paracetamol, suspensão oral (4)	Irritação gástrica, depressão do SNC e morte (via oral e em altas concentrações)
Edetato dissódico²	18	1,00	Complexante	Bromoprida, solução oral (1); dexametasona, solução injetável (3); dopamine, injectable solution (2); fenobarbital, solução injetável (4); fenoterol, inhalation solution (1); hidrocortisona, pó para injeção (11); nistatina, suspensão oral (1)	Reações inflamatórias locais
Carbonato de sódio	15	0,83	Corretor de pH.	Meropenem, solução injetável (3)	Irritação da pele, olhos e mucosas
Lactose	11	0,61	Diluyente	Alprostadil, 20 mcg pó para injeção; fludrocortisona, comprimido (1); hidroclorotiazida, comprimido (1); metadona, comprimido (1); micafunfina, pó para injeção (2); propranolol, comprimido; sildenafil, comprimido (1)	Reações adversas à lactose devido à intolerância à lactose (deficiência da enzima lactase intestinal)
Ácido glicólico	10	0,55	Tensoativo	Fitomenadiona, solução injetável 2 mg/0,2ml (10)	Aumento de transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, albumina e gama globulina
Lecitina	10	0,55	Tensoativo	Fitomenadiona, solução injetável 2 mg/0,2ml (10)	Irritação da mucosa ou lesão ou irritação do trato gastrointestinal
Ciclamato sódico²	9	0,50	Edulcorante	Ibuprofeno, suspensão oral (1); paracetamol, suspensão oral (4); sulfato ferroso, solução oral (6)	Dermatite fotossensível
Manitol	8	0,44	Diluyente	Omeprazol, pó para injeção (8)	Efeitos laxantes, reações de hipersensibilidade
Desoxicolato de sódio	7	0,39	Tensoativo	Anfotericina B, pó para injeção (7)	Hipotensão, bradicardia, icterícia, hiperatividade muscular esquelético, espasmos, espasmo, lise de células vermelhas e brancas do sangue
Estearato de magnésio	5	0,27	Lubrificante	Espironolactona, comprimido (3); fludrocortisona, comprimido (1); hidroclorotiazida, comprimido (1); metadona, comprimido (1); propranolol, comprimido; sildenafil, comprimido (1)	Efeitos laxantes ou irritação das mucosas (em grande quantidade)
Hipromelose	5	0,27	Revestimento, Suspensor, Liberação prolongada	Espironolactona, comprimido (3); polivitamínicos (com minerais), suspensão oral (2); sildenafil, comprimido (1)	Efeitos laxantes
Ácido bórico²	4	0,22	Conservante; tamponante.	Tobramicina, solução oftálmica (4)	Efeitos sobre o SNC (convulsões, delírio e coma); irritação para a pele, olhos, e trato respiratório
Bicarbonato de sódio²	4	0,22	Alcalinizante	Albumina, solução injetável (4)	Irritante para pele e olhos; pode causar alcalose se ingerido em grandes quantidades
Caprilato sódico	4	0,22	Tensoativo	Albumina, solução injetável (4)	Irritante para a pele e olhos; mutação
Tartrazina	4	0,22	Corante	Paracetamol, suspensão oral (4)	Reações de hipersensibilidade
Dióxido de titânio²	4	0,22	Corante	Espironolactona, comprimido (3); sildenafil, comprimido (1)	Potencial carcinogênico; irritante da pele; fibrinogênico
Poliétileno glicol²	4	0,22	Solvente	Paracetamol, suspensão oral (4)	Reações de hipersensibilidade; hiperosmolaridade, acidose metabólica e insuficiência renal em pacientes com queimaduras
Povidona²	4	0,22	Aglutinante	Espironolactona, comprimido (3); propranolol, comprimido (1)	Granulomas subcutâneos no local da injeção
Sulfato de sódio	4	0,22	Conservante; antioxidante.	Tobramicina, solução oftálmica (4)	Distúrbios gastrointestinais se ingerido

Excipiente	Nº de neonatos	TI ¹ x 100 neonatos	Categoria funcional	Formulações (nº de neonatos)	Considerações sobre segurança
Talco	4	0,22	Deslizante	Espironolactona, comprimido (3); fludrocortisona, comprimido (1); ibuprofeno, suspensão oral (1); metadona, comprimido (1)	Fibrinogênico; insuficiência respiratória grave em crianças (por inalação)
Amidoglicolato de sódio	3	0,16	Desagregante	Espironolactona, comprimido (3); hidroclorotiazida, comprimido (1)	Ingestão oral em grandes quantidades pode ser nocivo
Crocarmelose sódica	3	0,16	Desagregante	Hidroclorotiazida, comprimido (1); metadona, comprimido (1); sildenafil, comprimido (1)	Efeito laxante
Lauril sulfato de sódio²	3	0,16	Tensoativo	Espironolactona, comprimido (3); hidroclorotiazida, comprimido (1); metadona, comprimido (1)	Irritação para a pele, os olhos e nas mucosas, do trato respiratório superior e do estômago; sensibilização pulmonar
Sorbitol	3	0,16	Diluyente; edulcorante; solvente	Polivitamínicos (com minerais), solução oral (2); ranitina, xarope (1); ibuprofeno, suspensão oral (1)	Efeito laxante
Sulfato diidrato de cálcio	3	0,16	Diluyente	Espironolactona, comprimido (3)	Obstrução do trato intestinal superior
Butilidroxitolueno	2	0,11	Antioxidante	Polivitamínicos (com minerais), suspensão oral (2)	Reações adversas na pele (urticária de contato)
Corante vermelho FD&C 40	2	0,11	Corante	Polivitamínicos (com minerais), suspensão oral (2)	Irritação da pele e olhos
Dióxido de silício	2	0,11	Dessecante	Captopril, comprimido; hidroclorotiazida, comprimido (1); metadona, comprimido (1)	Reações teciduais locais e/ou granulomas (intraperitoneal e subcutânea)
Fosfato de cálcio dibásico	2	0,11	Diluyente	Fludrocortisona, comprimido (1); sildenafil, comprimido (1)	Irritação da pele e olhos
Óleo de rícino hidrogenado e etoxilado	2	0,11	Tensoativo	Polivitamínicos (com minerais), suspensão oral (2)	Efeito laxante
Sorbato de potássio	2	0,11	Conservante.	Polivitamínicos (com minerais), suspensão oral (2)	Irritante da pele (reações de hipersensibilidade)
Índigo carmine	1	0,05	Corante	Metadona, comprimido (1)	Hipotensão e bradicardia; reações de hipersensibilidade
Ponceau 4R	1	0,05	Corante	Fenobarbital, solução oral (4)	Reações de hipersensibilidade
Crospovidona	1	0,05	Desagregante	Propranolol, comprimido (1)	Reação inflamatória ou granulomatosa
Sacarose	1	0,05	Agente crioprotetor; edulcorante, diluyente	Imunoglobulina humana, solução injetável (1); sulfato ferroso, solução oral (6); metadona, comprimido (1)	Uso cuidadoso em pacientes com diabetes mellitus e outras intolerâncias metabólicas ao açúcar; cariogênico
Triacetina	1	0,05	Plastificante	Sildenafil, comprimido (1)	Irritante do olho

Continuação – Tabela 21

¹TI – Taxa de incidência; ²Excipientes encontrados em Lass *et al.* (2012)

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A discussão deste capítulo seguiu a apresentação do capítulo anterior, sendo dividida em duas seções.

5.1 Seção 1 - Pacientes inseridos durante o período de janeiro a junho de 2012

O presente estudo foi o primeiro a detalhar perfil de utilização de medicamentos em uma unidade especializada no atendimento de prematuros no Brasil, comparando o registro de medicamentos a informações de bases especializadas, identificando campos negligenciados, além de alertar para o potencial nocivo de medicamentos e excipientes aos quais os neonatos estão expostos. A população estudada consistiu principalmente de neonatos pré-termo, de baixo peso ao nascer, apresentando variabilidade de diagnósticos específicos em alguns subgrupos, que, associado à prematuridade, pode ter influenciado no tempo de internação.

Os neonatos receberam uma média de 8,8 medicamentos por um tempo médio de 18,8 dias. O número de fármacos prescritos foi maior nos sujeitos mais imaturos, cujas prescrições possuíam 06 ou mais medicamentos, podendo ser justificado pela alta prevalência de sepse, anemia e doença da membrana hialina, o que alerta para a potencialidade de interações medicamentosas com consequências pouco conhecidas (GIACOIA et al., 2012; ALLEGAERT et al., 2013).

As condições que levaram à internação foram comuns a outras UTIN's no Brasil (CARVALHO et al., 2012) e em outros países (CHATTERJEE et al., 2007; LASS et al., 2011). O tempo de internação e o número de medicamentos foram maiores em relação a outros estudos (LASS et al., 2011; KIERAN et al., 2014), embora tenha sido menor quando comparado a estudo realizado em UTIN especializada em pré-termo na Alemanha (11,1 medicamentos/paciente) (NEUBERT et al., 2010) e nos EUA (11,8 medicamentos/paciente) (WARRIER et al., 2006).

5.1.1 Exposição a medicamentos

Entre os anti-infecciosos de uso sistêmico, gentamicina, ampicilina e vancomicina tiveram maior uso relacionado ao tratamento empírico de sepse neonatal. Dos medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue, fitomenadiona e heparina foram os mais

utilizados em neonatos com IG inferior a 31 semanas e RNT, respectivamente. O número de pacientes utilizando heparina e fitomenadiona (n = 60) concomitantemente foi maior em relação àqueles em uso de heparina (n = 37) ou de fitomenadiona (n = 35) isoladamente, sugerindo o emprego de fitomenadiona no tratamento de trombocitopenia induzida por heparina. Polivitamínicos sem minerais apresentaram maior incidência entre os medicamentos com ação no trato alimentar e metabolismo, principalmente nos neonatos com IG inferior a 31 semanas, fato que pode ser justificado pela deficiência de vitaminas (A, D e E), comum nos prematuros que, apesar de haver evidências favoráveis à sua utilização, deve-se considerar seu potencial tóxico (BMJ, 2012). Domperidona, ranitidina e omeprazol foram outros medicamentos desse grupo utilizados no tratamento de sinais que sugerem a doença do refluxo gástrico, embora apresentem evidências inconclusivas do risco/benefício de seu emprego (MALCOLM; COTTEN, 2012). Quanto aos medicamentos com ação no sistema cardiovascular, a prescrição de dobutamina foi maior em neonatos entre 28 a 34 semanas de IG devido à instabilidade hemodinâmica decorrente de choque séptico na maior parte dos casos (SUBHEDAR; SHAW, 2003). Aminofilina apresentou maior incidência entre recém-nascidos pré-termo por ser utilizada para profilaxia de apneia e ser a única metilxantina injetável disponível no Brasil.

Em conformidade com outros autores (WARRIER et al., 2006; CHATTERJEE et al., 2007; KIERAN et al., 2014), os antibióticos de uso sistêmico foram a principal classe utilizada, embora haja diferenças em relação às outras classes farmacológicas de maior uso, provavelmente por incluir todos os medicamentos prescritos durante a internação na UTIN e devido a diferenças das práticas de cada unidade. Os antibióticos mais utilizados (ampicilina e gentamicina) também foram mais utilizados em estudos realizados no Brasil (CARVALHO, et al., 2012), Estônia (LASS et al., 2011) e EUA (CLARK et al., 2006), indicando semelhanças no tratamento empírico de sepse neonatal. O percentual de neonatos expostos a heparina (50,5%) foi maior em relação a estudos realizados nos EUA (47,0%) (KUMAR et al., 2008) e na Estônia (17,5%) (LASS et al., 2011). Alguns autores (WARRIER et al., 2006; CHATTERJEE, S. et al., 2007; KIERAN et al., 2014) não incluíram a análise de fitomenadiona em seus estudos, provavelmente por ser prática padronizada nessas unidades. No entanto, o percentual de utilização encontrado (49,5%) foi maior em relação a estudo realizado na Estônia (11,6%) (LASS et al., 2011) e menor em relação aos da Alemanha (90,0%) (NEUBERT et al., 2010) e Irlanda (81,1%) (KIERAN et al., 2014). Em pesquisas semelhantes a esta (LASS et al., 2011; NEUBERT et al., 2010), foi verificado que

dobutamina foi o medicamento com ação no sistema cardiovascular mais prescrito embora nosso percentual tenha sido maior (39,0%) em relação a Neubert et al. (2010) (31,7%) e a Lass et al. (2011) (12,2%). Em contraste com outras publicações (NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011; KIERAN et al., 2014), que demonstraram ser a cafeína mais utilizada em relação a outras metilxantinas para o tratamento de apneia, nosso estudo apresentou maior utilização de aminofilina especialmente nos pré-termo. Essa preferência se dá pelos melhores efeitos da cafeína a longo prazo e à sua baixa toxicidade, conforme revisão da Cochrane (HENDERSON-SMART; STEER, 2010).

5.1.2 Medicamentos não licenciados, de uso de medicamentos não padronizado, medicamentos potencialmente perigosos e excipientes nocivos

No presente estudo, a utilização de medicamentos de uso não padronizado foi maior em relação ao uso de medicamentos não licenciados por ter sido utilizado o consenso de Neubert et al. (2008) incorporando todas as categorias de medicamentos de uso não padronizado. O uso de medicamentos não licenciados esteve associado às condições doença metabólica óssea, erro inato do metabolismo e persistência do canal arterial. O uso NP resultou em um maior número de medicamentos com ação no trato alimentar e nos sistemas nervoso e respiratório, tendo maior número de prescrições entre os neonatos mais imaturos, cujo principal motivo esteve relacionado à idade. A maior parte desses medicamentos não apresentou informação de uso em neonatos e essa observação é agravada ao verificar que o uso foi maior naqueles com menores idades gestacionais, a exemplo de polivitamínicos sem minerais e aminofilina, o que reflete a ausência de estudos clínicos ou a não atualização das bulas de medicamentos. A prescrição contraindicada para neonatos também reflete a lacuna existente quanto à necessidade clínica e o desenvolvimento de medicamentos apropriados, a exemplo do uso de dipirona ser o único antipirético disponível na forma injetável no Brasil (BRASIL/MS/SCTIE/DAFIE, 2013), cuja utilização pode provocar reações de agranulocitose em crianças (BMJ, 2012).

Dose/frequência foi a segunda categoria de uso NP mais recorrente. Isso alerta para o risco de toxicidade, a exemplo de polivitamínico com acetato de tocoferol apresentar dose acima da recomendada pelo fabricante (06 gotas ao dia). Ampicilina e gentamicina apresentaram esquema de administração com diferentes dosagens e intervalos, a depender da IG diferente do recomendado pelo fabricante (administração diária); evidências justificam a

utilização desse esquema em decorrência da imaturidade renal com diminuição de reações adversas, mas alerta para a possibilidade de erros de prescrição (FJALSTAD et al., 2013).

As bulas apresentaram poucas informações sobre uso das substâncias em neonatos, principalmente as de medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo, anti-infecciosos sistêmicos e sistema nervoso, abrangendo mais de 50% dos medicamentos de uso NP. A maior parte deles foi recomendada pelo BNFC e Micromedex, embora algumas divergências tenham sido observadas, a exemplo de domperidona ser indicada para uso neonatal pelo fabricante, não sendo por tais fontes devido a relatos de efeitos extrapiramidais.

O BNFC apresentou maior disponibilidade de itens com informação de uso em neonatos em relação ao Micromedex e bulas dos medicamentos. A frequência de itens prescritos categorizados como indicados foi maior no BNFC (86,8%) em comparação ao Micromedex (66,8%). Medicamentos de uso NP (n = 66) categorizados como Indicados pelo BNFC (n = 52) foi maior em relação ao Micromedex (n = 34). Domperidona, apesar de licenciado no Brasil, foi considerado como não indicado pelas fontes consultadas. Outro ponto importante está relacionado às informações referentes ao grau de maturidade do neonato que a maior parte dos medicamentos não apresentou informações para uso em pré-termo, exceto para gentamicina, polivitamínicos sem minerais e vancomicina.

Quanto aos medicamentos de uso NP, as fontes consultadas apresentaram divergências em relação aos medicamentos não indicados. O Micromedex apresentou maior número de medicamentos não indicados com atuação no sistema nervoso, anti-infecciosos de uso sistêmico e sistema cardiovascular, a exemplo de dipirona, meropenem e dobutamina.

A análise do potencial nocivo do medicamento se baseou na exposição de produtos constantes na lista do *Institute for Safe Medications Practices* (ISMP) pela potencialidade de eventos adversos fatais decorrentes do uso desses fármacos. Praticamente todos os MPP tiveram uso NP aos quais a maioria dos neonatos esteve exposta, principalmente nos extremos inferiores de IG e a medicamentos com ação no sistema cardiovascular e nervoso. Todos os MPP tiveram recomendação de uso pelo BNFC, embora cinco medicamentos não tenham sido recomendados pelo Micromedex por não apresentarem segurança estabelecida nesse grupo (cetamina, metadona, metoprolol e norepinefrina), ou pela ocorrência de taquicardia e haver outro medicamento mais apropriado (dopamina) para aumentar a pressão arterial em neonatos pré-termo, no caso de dobutamina.

Outro aspecto explorado foi a exposição a Excipientes Nocivos, uma vez que há necessidade de avaliar o potencial nocivo da formulação não apenas sob o ponto de vista do ingrediente ativo farmacêutico. A maioria dos neonatos, particularmente os mais imaturos, foi exposta a formulações contendo excipientes nocivos, principalmente parabenos e polissorbato 80, com consequências a longo prazo ainda pouco conhecidas. A exposição a esses excipientes se deu principalmente por meio de formulações contendo medicamentos de uso questionável, a exemplo de polivitamínicos com acetato de tocoferol e domperidona, ambos soluções orais. Nossos achados reforçam os resultados de Lass et al. (LASS et al., 2012) e outra nossa publicação (SOUZA et al., 2014), além de destacar a necessidade de se desenvolver formulações sem excipientes ou, na prática clínica, que as informações sobre dados quantitativos desses excipientes sejam disponibilizados pelo fabricante, a fim de que os profissionais possam avaliar o melhor risco/benefício.

Nosso estudo apresentou maiores taxas de prescrições contendo medicamentos não licenciados semelhantes a outros autores na Itália (12,0%) (DELL'AERA et al., 2007) e menores em relação a estudo mais recente na Estônia (22,0%) (LASS et al., 2011). Em relação a prescrições contendo medicamentos de uso NP, nosso estudo apresenta maior percentual em relação aos demais que se situam acima entre 35,2 a 65%, possivelmente devido a termos incluído apenas neonatos que apresentassem prescrição de medicamentos no nosso estudo (DELL'AERA et al., 2007; DESSI et al., 2010; LASS et al., 2011; CARVALHO et al., 2012). Embora ao avaliar a exposição de neonatos a medicamentos não licenciados e usado de modo NP, verificou-se que nossos achados se aproximam de estudo semelhante realizado por Lass *et al.* (2011) entre 2008 e 2009 em duas UTIN da Estônia, em que 98,0% de 490 neonatos estiveram expostos.

Em outro estudo realizado em UTIN especializada na Alemanha entre 2004 e 2005, com 183 neonatos, observou-se que esse percentual foi menor (79,9%) embora tenham evidenciado que todos os neonatos com IG inferior a 28 semanas (26) estiveram expostos a esses medicamentos (NEUBERT et al., 2010). Deve-se considerar que tais autores avaliaram o uso NP apenas sob o ponto de vista idade, o qual pode ter levado a diferenças entre os resultados. A taxa de uso de medicamentos não licenciados ou de uso NP varia de acordo com o país, tipo de UTIN e de metodologia, apresentando taxa de uso de medicamentos não licenciados entre 9,9 a 12,0% e, em relação ao uso NP, 47 a 90% (NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011; KIERAN et al., 2014).

Apesar de termos utilizado as bulas como fontes de informação, a falta delas sobre o uso neonatal em bases oficiais também foi relatada em estudos recentes na Alemanha (NEUBERT et al., 2010) e na Estônia (LASS et al., 2011), alertando sobre a necessidade da atualização de informações relacionadas a medicamentos que apresentem alguma evidência pelas respectivas agências reguladoras de medicamentos, a exemplo dos nossos achados sobre o uso de zidovudina que não apresentou informação de uso neonatal. Porém, há amplo consenso sobre seus benefícios na profilaxia do Vírus da Imunodeficiência Humana (TAHA et al., 2003). Medicamentos que não apresentam informações e evidências sobre seu uso em neonatos precisam ser inseridos em programas estratégicos, a fim de proporcionar a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos mais seguros para esses pacientes negligenciados ou esquecidos pela indústria farmacêutica.

O trabalho apresenta limitações, dado seu caráter retrospectivo, e por ter sido realizado em uma única unidade especializada no atendimento de prematuros, refletindo o estado crítico dos neonatos envolvidos no estudo. No entanto, deve-se considerar que a análise de 3.290 prescrições de 192 neonatos deu confiança ao estudo. É possível generalizar os achados desse estudo para outras UTIN's públicas do Brasil, embora existam diferenças regionais e locais em termos das características dessas populações e das práticas dos serviços.

Verificou-se que neonatos mais imaturos são expostos a medicamentos não licenciados, de uso NP, medicamentos potencialmente perigosos e formulações contendo excipientes nocivos, se comparados a outros subgrupos. O que pode explicar essa realidade é o nível de criticidade desses pacientes, sendo-lhes prescritos mais medicamentos para a manutenção ou melhora do estado em que se encontram, o que reflete, em parte, o pouco conhecimento sobre o manejo de algumas doenças nesse subgrupo. Reconhece-se a necessidade de haver difusão de informações relacionadas ao uso de medicamentos em neonatos, especialmente no que concerne à potencialidade de riscos de modo a promover o uso racional e o monitoramento de eventos adversos, como rotina em UTIN (GIACOIA et al., 2012). Apesar dos esforços internacionais em promover melhores medicamentos para crianças, a exemplo do TEDDY network na Europa (MELLADO PENA et al., 2012), os neonatos ainda não foram plenamente beneficiados, justificando o uso NP de medicamentos como alternativa, visto que sem esse arsenal seria impossível a sobrevivência dos recém-nascidos. São necessários incentivos à pesquisa clínica relacionada aos efeitos de farmacocinética/dinâmica de medicamentos, a fim de se proporcionar medicamentos mais

seguros aos neonatos, além de medidas internacionais estratégicas a solucionar tal problemática, incluindo o Brasil.

5.2 Seção 2 - Descrição dos excipientes nocivos e potencialmente nocivos

Ao nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro relato sobre a exposição a excipientes em um país não incluído na região representada pelo *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e o primeiro a expressar a taxa de exposição a excipientes de acordo com neonatos-dia. O presente estudo descreve a exposição a um grupo não selecionado de neonatos hospitalizados em uma UTIN de Brasília, capital do Brasil, a uma grande variedade de excipientes nocivos e potencialmente nocivos presentes nos medicamentos comumente utilizados. Esse achado é similar ao encontrado em outros países (SHEHAB et al., 2009; WHITTAKER et al., 2009; VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012; NELLIS et al., 2013). A população estudada consistiu principalmente de neonatos pré-termo, o que aumenta a significância dessas observações, devido à maior vulnerabilidade dessa população à toxicidade de medicamentos e excipientes e devido ao pouco conhecimento que se tem sobre o tema (GIACOIA et al., 2012; ALLEGAERT et al., 2013).

A prescrição nas instituições públicas no Brasil segue a padronização de cada instituição, baseando-se na lista de medicamentos essenciais do país com variações no perfil de acordo com fatores locais, disponibilidade de preços e de produtos (COELHO et al., 2013). O registro de novos medicamentos é regulado pela ANVISA, não existindo regras específicas para medicamentos usados em pediatria ou de restrições decorrentes da presença de excipientes em sua composição.

As classes terapêuticas que foram mais prescritas neste estudo correspondem a medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo, anti-infecciosos sistêmicos e medicamentos que atuam no sistema cardiovascular, que são comumente utilizadas em UTIN's (DELL'AERA et al., 2007; NEUBERT et al., 2010; CARVALHO et al., 2012). Foi identificada uma grande variedade de excipientes com diversas funcionalidades e perfis de segurança (PIFFERI; RESTANI, 2003; WHITTAKER et al., 2009; FABIANO; MAMELI; ZUCCOTTI, 2011; VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012). Cerca de dois terços deles foram classificados como nocivos ou potencialmente nocivos, presentes em formulações usadas com frequência e concomitantemente. Isso alerta para o risco de adição, acúmulo e aumento dos efeitos tóxicos, incluindo interação entre os ingredientes ativos presentes nas formulações (NAHATA, 2009; SHEHAB et al., 2009; FABIANO et al., 2011; TULEU; BREITKREUTZ, 2013; TURNER et al., 2013).

Praticamente todos os neonatos estiveram expostos a excipientes nocivos e potencialmente nocivos cuja toxicidade parece ser maior nas idades gestacionais menores (SHEHAB et al., 2009; WHITTAKER et al., 2009; ALLEGAERT et al., 2010; LASS et al., 2012). O número de formulações contendo excipientes nocivos e potencialmente nocivos foi similar ao encontrado por Lass *et al.* (2012), diferindo apenas na comparação entre os grupos de idade gestacional em relação à exposição aos excipientes nocivos. Os neonatos do presente estudo tiveram maior risco de exposição a polissorbato 80 (7 formulações/610 prescrições), diferindo assim dos achados de Lass *et al.* (2012) (4 formulações/70 prescrições). Isso ocorreu apesar das diferenças entre os dois estudos (24% dos excipientes encontrados no Brasil foram relatados na Estônia). Os resultados preliminares do estudo *The European Study of Neonatal Exposure to Excipients* (ESNEE-PPS) relataram que 42% de 825 neonatos estão expostos a parabenos (NELLIS et al., 2013). Essas diferenças podem ter ocorrido por terem sido incluídas todas as formulações que foram prescritas (exemplo de fitomenadiona injetável). Esse produto contém polissorbato, que é um excipiente associado a Síndrome E-Ferol, identificado em neonatos que receberam vitamina E com grande quantidade de polissorbato 80 (ROWE et al., 2009).

Com relação à exposição a álcoois, os recém-nascidos em nosso estudo tiveram maior risco de estarem expostos a propilenoglicol, álcool benzílico e etanol, diferentemente de Lass *et al.* (2012), que demonstrou ser baixa a a essas substâncias. Entretanto, nossos achados são similares aos encontrados nos resultados preliminares do ESNEE-PPS, se o ácido benzoico for considerado um metabólito de álcool (NELLIS et al., 2013). As doses diárias de ingestão de propilenoglicol e de etanol ainda não são bem conhecidas para essa população, embora seu uso não seja recomendado para crianças com idade inferior a quatro anos de idade (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, 2006). A farmacocinética do propilenoglicol foi descrita, mas as concentrações seguras ainda continuam incertas (DE COCK et al., 2013). Além disso, dados recentes sugerem que existe um limite inferior de tolerância a propilenoglicol em neonatos (KULO; DE HOON; ALLEGAERT, 2012), a exemplo de não haver reações adversas associadas a curto prazo em uma exposição mediana de 34 mg/kg/dia (ALLEGAERT et al., 2010). Foi reconhecido que grandes quantidades de propilenoglicol e sua interação com etanol, como relatado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration em cápsulas de lopinavir/ritonavir (Kaletra[®]) (US/FDA, 2011), possivelmente contribui para a toxicidade de propilenoglicol. Álcool benzílico (que é contraindicado pela FDA e EMEA em formulações para neonatos) está presente na heparina solução injetável, que

é usualmente utilizada para ampliar o acesso do catéter arterial em neonatos. Esse medicamento também foi usado na Estônia de acordo com Lass et al. (2012). Em estudo realizado nos EUA, Shehab *et al.* (2009) verificaram que neonatos apresentaram doses de álcool benzílico e propilenoglicol 21 e 180 vezes superiores às doses diária máximas recomendadas para adultos (5mg/Kg/dia e 25mg/Kg/dia, respectivamente). Também, Whittaker et al. (2009) (WHITTAKER et al., 2009), na Inglaterra, observaram exposição a concentrações significativas de etanol em neonatos pesando entre 1 e 3,5 Kg (0,2 a 1,8 mL/semana não corrigidos por peso).

Para o conservante benzoato de sódio, supõe-se que a toxicidade nos neonatos decorra do acúmulo de ácido benzoico que pode provocar acidose metabólica e neurotoxicidade (NAIR, 2001). No presente trabalho, observou-se a presença de benzoato de sódio em 4 das formulações prescritas, dentre as quais domperidona solução oral, cujo uso é frequente no tratamento do refluxo gastrointestinal, apesar de controverso (MALCOLM; COTTEN, 2012). No trabalho de Lass et al. (2012) foi relatada a presença de ácido benzoico em 4 formulações, dentre as quais simeticona suspensão oral foi a mais prescrita.

Propil e metilparabeno estiveram presentes em oito e nove formulações, respectivamente, sendo a solução injetável de fentanila (251 prescrições) e polivitamínicos sem minerais solução oral (409 prescrições) as de uso mais frequente. Esses excipientes são amplamente empregados como conservantes na indústria farmacêutica e alimentícia e são frequentemente encontrados em formulações usadas nas UTIN, conforme sugerido por alguns autores (CALAFAT et al., 2009; LASS et al., 2012; NELLIS et al., 2013). Lass *et al.* (2012) também verificaram uma elevada frequência de prescrição de formulações contendo propil e metilparabeno, sendo gentamicina injetável a mais prescrita (200/1.971 prescrições). Por sua vez, os resultados preliminares do ESNEE (NELLIS et al., 2013) mostraram que foi alta a exposição a parabenos (42% de 825 neonatos em 21 países). Em investigação sobre formulações pediátricas comercializadas na Holanda, van Riet-Nales et al. (2011) detectaram a presença de metil e propilparabeno em preparações líquidas orais (77 e 45, respectivamente) e em preparações injetáveis (9 e 1, respectivamente). Nossos achados podem diferir dos resultados de Lass et al. (2012) e dos resultados preliminares do ESNEE (NELLIS et al., 2013) por várias razões, incluindo a via em que os parabenos foram encontrados. Entretanto, mesmo considerando os parabenos como um grupo, a exposição a polissorbato parece ser maior no Brasil do que na Europa.

Ciclamato de sódio, sorbitol e sacarina sódica foram identificadas. As últimas três estavam presentes na maioria das formulações prescritas (33 neonatos/909 prescrições), i.e. polivitamínicos sem minerais em solução oral (40 neonatos/404 prescrições) e domperidona solução oral (20 neonatos/324 prescrições). Lass et al. (2012) também encontraram tais excipientes em seis formulações (173/1,971 prescrições), entre as quais simeticona suspensão oral se destacou com 108 prescrições. O uso de adoçantes em formulações para neonatos não é recomendado devido à ausência de dados sobre a segurança e seus efeitos conhecidos relacionados à hipersensibilidade (sacarina sódica) e ação laxante (sorbitol) (ROWE et al., 2009; FABIANO et al., 2011). Entretanto, deve-se levar em consideração que a produção de formulações isentas de excipientes pode não ser economicamente viável.

A significância clínica desses resultados não é clara, principalmente devido à ausência de informações sobre excipientes em medicamentos utilizados em nosso estudo. Esse problema foi relatado por outros autores (WHITTAKER et al., 2009; ALLEGAERT et al., 2010; VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012; SALUNKE et al., 2013). Laboratórios alegam que essas informações são segredo de indústria e isso torna difícil avaliar a extensão da exposição aos excipientes, que também foi relatado pelo ESNEE (SALUNKE et al., 2013) e a experiência com o propilenoglicol (KULO et al., 2012). A ausência de dados quantitativos sobre os excipientes nas formulações e a falta de informações significativas sobre os excipientes em medicamentos dificulta a pesquisa e impede a gestão racional do risco pelos médicos e reguladores (TURNER et al., 2013). O presente estudo foi realizado durante um curto período e deve-se ter em mente que a exposição aos excipientes pode continuar durante e após a hospitalização, como demonstrado por Whittaker et al. (WHITTAKER et al., 2009). Além disso, deve-se notar que os relatos sobre a toxicidade dos excipientes em neonatos usualmente não são altas. A vigilância de rotina para os efeitos adversos conhecidos de excipientes entre recém-nascidos não foi relatada muitas vezes, apesar de nenhum problema ter sido revelado, como os efeitos de PG (ALLEGAERT et al., 2010). Excipientes são, por vezes, necessários para solubilizar o medicamento ou para preservar a formulação, de modo a estender o período de vida útil dos medicamentos e melhorar a comercialização desses medicamentos.

Essa tese fornece a primeira descrição detalhada de exposição neonatal a excipientes tóxicos em uma UTIN no Brasil e alerta para os seus riscos em questão. Nosso estudo se aplica à classificação proposta por Lass et al. (2012) aos excipientes relatados e complementa essas informações com a inclusão de excipientes não mencionados por esses autores. Há

claramente uma diferença significativa entre a exposição excipiente em diferentes países, que deve ser contabilizada em ação regulatória e pesquisa. Essas diferenças podem refletir diferenças na escolha de agentes ativos, diferenças na disponibilidade (devido à disponibilidade no mercado ou preço) ou diferenças regulamentares.

Reconhecemos que este estudo tem limitações que são inerentes à sua natureza retrospectiva e ao fato de ele ter se baseado em registros de uma única UTI neonatal. Por outro lado, os registros médicos eletrônicos com a análise de mais de 1.303 prescrições acumuladas durante três meses oferece maior confiabilidade aos dados. Esses resultados podem ser generalizados para recém-nascidos em outras UTIN's pública no Brasil, apesar de existirem diferenças regionais e locais em termos das características dessas populações e das práticas dos serviços de saúde.

É importante lembrar os prescritores sobre a necessidade de levar em conta os excipientes presentes nos medicamentos prescritos para recém-nascidos. O monitoramento de eventos adversos potencialmente relacionados com excipientes devem fazer parte da rotina do uso de medicamentos na UTIN, como proposto por Giacoia et al. (2012). Os recém-nascidos ainda não foram beneficiados sensivelmente dos esforços internacionais para promover o desenvolvimento de melhores medicamentos para crianças.

O arsenal terapêutico para esse grupo populacional continua a ser muito limitado e a relação risco-benefício de excipientes não é adequadamente abordada em muitas situações. No entanto, estudos promissores estão sendo realizados na Europa, a exemplo do ESNEE, que visam avaliar e mitigar o risco representado pelos excipientes em recém-nascidos. Apesar dos riscos, é importante lembrar que os excipientes podem ser necessários em medicamentos e que o desenvolvimento de formulações isentas de excipientes exclusivas para o uso em recém-nascidos pode não ser economicamente viável.

Os riscos podem ser minimizados com ações como excluir excipientes associados ao dano, sempre que possível, limitando as concentrações de excipientes indispensáveis e informar aos médicos sobre a composição quantitativa de medicamentos. Essas ações devem ser os requisitos regulamentares e as boas práticas da indústria farmacêutica em todos os países, inclusive o Brasil.

6. DISCUSSÃO GERAL

6.1 Registro de medicamentos no Brasil e uso de medicamentos não licenciados

Os resultados apresentados reforçam a alta prevalência de uso de medicamentos não licenciados no cuidado neonatal desde a primeira definição publicada inicialmente por Turner *et al.* (1999), ainda que essa definição tenha passado por diversos entendimentos, abrangendo desde a alteração da forma farmacêutica industrializada (a exemplo da trituração e diluição de comprimido para transformar em solução oral), até a utilização de medicamentos sem autorização de comercialização (registro) emitida por um órgão regulamentador de medicamentos (CUZZOLIN; ATZEI; FANOS, 2006). Diante dos diversos entendimentos sobre o termo medicamento não licenciado e o uso de medicamentos não padronizados, Neubert *et al.* (2008) realizaram consenso das definições de medicamentos não licenciados e uso não padronizado para a população pediátrica no geral, não especificando os termos para a população neonatal. Apesar disso, foi decidido utilizar esse consenso seguindo Neubert *et al.* (2010) e Lass *et al.* (2011), já que as definições utilizadas anteriormente confundiam e impossibilitavam a comparação entre os estudos de farmacoepidemiologia voltadas à população pediátrica, especificamente aos neonatos.

Com base nisso, medicamentos não licenciados foram definidos como aqueles sem registro de medicamentos no Brasil emitido pela ANVISA. O processo de registro de um medicamento no Brasil segue as legislações sanitárias vigentes especificadas pelas leis nº 5.991/73 e nº 6.360/76 (BRASIL, 1973; BRASIL, 1976). Nelas estão as definições e responsabilidades sobre o registro e a comercialização de medicamentos para uso humano no mercado brasileiro, ficando sob a responsabilidade do Ministério da Saúde essa aprovação. Dessa forma, entendeu-se que quaisquer medicamentos que não tenham passado por esse processo seriam classificados como não licenciados, sendo incluídos os medicamentos importados e manipulados em farmácias de manipulação.

A consulta ao Bulário Eletrônico foi utilizada como ponto inicial desta análise por entender que essa base de dados *online* seria a fonte oficial disponibilizada pela ANVISA que, no entanto, não apresentou bulas da maior parte dos medicamentos estudados (BRASIL, 2013b). Dessa forma, a alternativa encontrada foi utilizar a busca de bulas nos sites *bulasmed.com.br*, *consultaremedios.com.br*, no buscador Google ou no próprio site eletrônico do laboratório fabricante do medicamento. As bulas dos medicamentos foram consultadas

como fonte de informação relacionada ao registro por ser um dos requisitos necessários estabelecidos para que o medicamento seja comercializado no Brasil, estando sob a responsabilidade do laboratório farmacêutico elaborar e atualizar essas informações, detalhando os estudos de eficácia e segurança dos medicamentos com base no modelo de Bula Padrão que, no caso de medicamentos genéricos ou similares, baseia-se na bula do medicamento de referência (BRASIL, 2009). A fonte oficial de informação sobre medicamentos é disponibilizada pelas agências reguladoras de medicamentos de países da Europa pelo *Summary of Products Characteristics* e dos Estados Unidos pelo *U.S. Package Insert*, contendo informações emitidas pelo fabricante sobre as características do medicamento (indicações, contraindicações, dosagem, posologia, idade, considerações sobre segurança e outras informações importantes) (EMEA, 2014; US/FDA, 2014). Apesar da disponibilização dessas informações em sites oficiais, autores avaliaram a ausência de dados específicos voltados para neonatos na Alemanha, Estônia e Irlanda (NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011); KIERAN et al., 2014).

No Brasil, essa dificuldade também foi abordada por Santos et al. (2008), que tiveram como um dos objetivos avaliar o uso de medicamentos não licenciados para pacientes pediátricos internados em um hospital infantil público de Fortaleza - CE, utilizando a bula do medicamento como referência ao registro (SANTOS et al., 2008). Outros autores brasileiros (CARVALHO et al., 2012; DOS SANTOS; HEINECK, 2012) avaliaram a licença do medicamento na base Micromedex® com informações prestadas pelo órgão regulador americano *Food and Drug Administration* que, ao nosso entendimento, gerou distorção do conceito por não informarem os aspectos brasileiros na avaliação da licença do medicamento, impedindo-se de levantar pontos ausentes para uma possível intervenção sanitária pelo órgão regulador nacional. Já Borges et al. (BORGES; CAMPOS; PEREIRA, 2013) e Brassica (BRASSICA, 2009) entenderam a necessidade de comparar as informações existentes nas bulas dos medicamentos com a base de dados Micromedex®, realizando um levantamento de medicamentos não licenciados para uso pediátrico, apesar de haver diferenças metodológicas entre os autores.

Algumas inconsistências relacionadas às informações prestadas pelas bulas dos medicamentos e os dados relacionados às indicações pediátricas foram verificadas, a exemplo da domperidona que apresenta indicação de uso para o tratamento da doença do refluxo gástrico e não haver evidências que indiquem sua utilização para essa finalidade. Isso ocorre apesar das exigências da realização de estudos clínicos para o registro de medicamentos novos no Brasil ser um dos requisitos fundamentais estipulados pela Resolução RDC ANVISA nº

136/2003 (BRASIL, 2003). Tal observação preocupa em virtude de sugerir falhas na análise de registro do medicamento por parte da ANVISA.

A maior parte dos medicamentos não licenciados do estudo proveio de farmácias de manipulação cuja indicação esteve voltada para o tratamento de condições específicas e pouco frequentes no grupo estudado. Uma das preocupações envolvidas na utilização desses medicamentos está relacionada à exposição a medicamentos sem estudos de farmacocinética e biodisponibilidade, com consequências adversas pouco elucidadas nessa população (JAIN, 2012). Também reflete campos negligenciados que nos levam a questionar sobre os processos que implicam na utilização, necessidade de regulamentação e incentivo governamental no fomento de novas metodologias para abordar o processo de registro especificamente voltados a essa população.

Verifica-se a necessidade em disponibilizar ferramentas apropriadas sobre o registro de medicamentos, uma vez que clínicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde necessitam de informações relacionadas ao medicamento a ser usado, a fim de promover o seu uso racional e evitar, assim, possíveis efeitos adversos. O uso de medicamentos não licenciados não é incorreto, no entanto, há necessidade de implantar ações por parte da ANVISA, a fim de proporcionar a atualização e padronização das bulas do banco de dados *online*, disponibilizando informações específicas à população neonatal, especialmente para os medicamentos mais utilizados nesse grupo.

6.2 Problemas relacionados ao uso não padronizado nos neonatos e incentivos governamentais

O uso de medicamentos de forma não padronizada reflete, principalmente, a ausência de parâmetros estipulados por meio de ensaios clínicos realizados em neonatos, como pode ser observado nos nossos resultados e em dados já extensivamente publicados por outros autores em diversos países (CUZZOLIN et al., 2006; DELL'AERA et al., 2007; NEUBERT et al., 2010; JAIN, 2012). Essa utilização não significa que seja incorreta na maioria dos casos e denota a necessidade de se adaptar o arsenal terapêutico disponível para as particularidades existentes nesse grupo, embora possa ocasionar consequências adversas a curto e longo prazos ainda pouco conhecidas. Quase sempre esses medicamentos são utilizados de forma empírica ou baseados em relatos de casos propiciando, com isso, variabilidade na forma como é realizada a utilização, não havendo parâmetros definidos para sua eficácia e segurança. Todos

esses fatores levam a questionar sobre os riscos e benefícios decorrentes da utilização de medicamentos sem parâmetros clínicos bem definidos, principalmente devido aos relatos de eventos adversos fatais relacionados à exposição de neonatos a medicamentos não testados, a exemplo da exposição à ranitidina e aumento do risco a infecções, enterocolite necrosante e morte em recém-nascidos de muito baixo peso (TERRIN et al., 2012).

A conscientização sobre a necessidade de um programa específico para medicamentos pediátricos vem se arrastando desde a década de 1970, atingindo real importância a partir do ano 2000, quando foram introduzidos regulamentos pediátricos claros para a aprovação de medicamentos nos Estados Unidos e na União Europeia, a exemplo da *FDA Modernization Act, Pediatric Rule, Best Pharmaceutical for Children e Better Medicines for Children* (ICH; E11, 2014). A segurança e eficácia precisam ser comprovadas com base em um plano de desenvolvimento bem pensado adaptado às necessidades terapêuticas específicas das crianças. Embora algumas iniciativas tenham sido implementadas por tais órgãos com melhorias na disponibilização de medicamentos seguros e eficazes para a população pediátrica, verifica-se que essas ações ainda não atingiram de maneira satisfatória os neonatos (CLAVENNA; BONATI, 2009; NEUBERT et al., 2010; TOBIN, 2010; JAIN, 2012). Conjuntamente a esses órgãos, alguns grupos de pesquisa têm se empenhado em mitigar essas lacunas por meio de ações interinstitucionais e internacionais, a exemplo do *Task-force in Europe for Drug Development for the Young* (TEDDY), que desenvolve estudos de farmacocinética, segurança e eficácia relacionados à população pediátrica, a fim de promover o uso adequado de medicamentos (MELLADO PENA et al., 2012).

Parte do processo de registro de medicamentos exigidos pelas agências reguladoras de medicamentos tem como parâmetro os ensaios clínicos para a autorização de comercialização. Esses são vistos como “padrão ouro” para a pesquisa clínica e apresentam diversos requerimentos para que sejam realizados desde questões de ética, randomização, cegamento, número de pacientes elegíveis, a outras características que sejam rigorosamente monitoradas. Foram estipulados desde a emenda Kefauver-Harris decorrente de eventos adversos fatais, sendo exigidos estudos constituídos pelas fases I a estudos de pós-comercialização em que são necessários altos investimentos financeiros. Nesse ponto, a população pediátrica foi relegada ao esquecimento por parte desses órgãos regulamentadores e pela indústria durante um tempo, cuja utilização se baseou na adaptação de parâmetros obtidos para a população adulta. Como citado anteriormente, esse processo vem sendo transformado por meio de incentivos das principais agências reguladoras de medicamentos (FDA e EMEA) e, devido ao processo de registro ser geralmente demorado e com custos elevados, algumas medidas têm sido

empregadas, como a diminuição de exigências para a realização de ensaios clínicos, a exemplo da *FDA Safety and Innovation Act* publicada em 2012, com vistas a acelerar o processo de registro para medicamentos que apresentem evidências clínicas preliminares positivas sobre terapias já existentes (DARROW; AVORN; KESSELHEIM, 2014).

O processo de uso não padronizado é questionado por alguns autores como intencional por parte da indústria farmacêutica a fim de burlar o processo de registro e incentivar o consumo de medicamentos para indicações não aprovadas (STAFFORD, 2008). No entanto, outra particularidade é verificada ao focar o uso desses medicamentos nos neonatos, principalmente em relação à realização de ensaios clínicos, envolvendo inúmeras dificuldades a exemplo da heterogeneidade entre grupos estudados, número de pacientes reduzidos, condições clínicas, questões éticas relacionadas à promoção de tais ensaios, ausência de parâmetros para mensurar os desfechos clínicos estudados e necessidades de altos investimentos (TOBIN, 2010; LIGI et al., 2011; GIACOIA et al., 2012). Razões são levantadas para justificar a não realização de tais processos e para continuar a utilizar os medicamentos de forma não padronizada (GIACOIA et al., 2012), embora, sob o ponto de vista ético, verifica-se que houve omissão tanto por parte da indústria farmacêutica como dos órgãos reguladores na resolução desse problema durante muito tempo.

Diante dessa omissão, os clínicos extrapolam dados resultantes de adultos para crianças e, conseqüentemente, de crianças para neonatos, tornando esse problema ainda mais grave em virtude das particularidades relacionadas a esse grupo que, quase sempre, necessita de cuidados intensivos, estando expostas a diversas intervenções terapêuticas. A ausência de ensaios clínicos que avaliem os medicamentos nos neonatos não é justificada em uma sociedade que tem plenas condições de desenvolver métodos e tecnologias apropriadas para avaliar as conseqüências da utilização desses medicamentos. Com base nesses aspectos, o tema despertou o interesse das agências FDA e EMEA, de modo a encabeçar algumas medidas reparadoras. Associado a isso, o incentivo a estudos de farmacoepidemiologia com desfechos clínicos bem definidos podem assegurar ou evitar a utilização de alguns medicamentos, a exemplo do estudo observacional prospectivo realizado por Terrin et al. (2012), que observaram a associação entre a utilização de ranitidina em recém-nascidos de muito baixo peso e o aumento de infecções por *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* (TERRIN et al., 2012).

No que se refere ao Brasil, as ações praticamente inexistem por parte da ANVISA ou do Governo Federal em relação ao fomento à pesquisa e discussão sobre o tema, ainda que alguns estudos já tenham relatado o problema da utilização dos medicamentos de forma não

padronizada em crianças, incluindo os neonatos (SANTOS et al., 2008; BRASSICA, 2009; CARVALHO et al., 2012; DOS SANTOS; HEINECK, 2012; FERREIRA LA, 2012). Essa lacuna deve ser vista com um interesse particular, especialmente no que concerne aos órgãos que definem e incentivam políticas norteadoras e estratégicas, a fim de promover a pesquisa e a produção de medicamentos adequados a essa população, já que somente no ano de 2010 tenham sido estimados 296 mil nascimentos de prematuros, correspondendo a mais de 60% dos nascimentos nas 841 UTIN's espalhadas no território brasileiro, exemplificando essa necessidade de ações (MARCH OF DIMES, 2012). Ações estratégicas poderiam ser adotadas por tais instituições visando a proporcionar o acesso a medicamentos apropriados a essa população por meio de incentivos e investimentos para a indústria local ou por meio de institutos de pesquisas em investigação clínica e em tecnologia farmacêutica, a exemplo do Programa de Doutorado em Inovação Tecnológica em Medicamentos das Universidades Federais do Ceará, Paraíba, Rio Grande do Norte e Rural de Pernambuco, como diferencial em um país de dimensão continental com uma população relativamente alta de recém-nascidos. Embora esse seja outro problema a ser tratado com medidas relacionadas ao acompanhamento do pré-natal de gestantes, a fim de que sejam evitados os nascimentos de crianças prematuras, o que se levanta neste estudo foge desse escopo e continua a ser uma necessidade iminente para que haja incentivos à pesquisa e à produção de medicamentos apropriados e seguros para neonatos.

6.3 Formulações apropriadas para os neonatos

Os resultados aqui apresentados mostraram que os neonatos foram expostos a medicamentos aprovados para uso adulto, na maior parte dos casos não apresentando formulações adequadas às suas condições. Parte desses medicamentos apresentaram concentrações ou volumes inadequados a serem administrados nesses pacientes que possuem diferenças em sua composição corporal, a depender do seu grau de maturidade. Um desses exemplos esteve relacionado à prescrição de alprostadil 20 mcg frasco-ampola de uso adulto, sendo, no caso dos neonatos, necessárias algumas ampolas a fim de encontrar a concentração ideal para o neonato podendo levar a erros na diluição e na administração do medicamento. Em alguns casos essa situação pôde ser contornada, , quando houve disponibilidade da apresentação de alprostadil 500 mcg em 1 mL de solução injetável importada que requer pouco volume a ser administrado ao neonato.

Uma formulação ideal deveria apresentar biodisponibilidade suficiente do princípio ativo, ser adequada, conter excipientes não tóxicos e seguros, de fácil administração, acessível economicamente e prover informação adequada de uso. Na prática clínica em neonatologia, há formulações de uso adulto que necessitam ser adaptadas às condições desses pacientes, sendo necessária a utilização de medicamentos não licenciados e usados de maneira *não padronizada*. Um desses mecanismos observados no presente estudo esteve relacionado à quebra e trituração de comprimidos (captopril, espironolactona, fludrocortisona entre outros) para transformar em soluções a serem administradas por meio de sonda nasointestinal. A biodisponibilidade do medicamento decorrente desse processo praticamente não é conhecida, além de inexistirem dados sobre estabilidade química, física e microbiológica do processo de preparo com potencial em provocar eventos adversos (ANKER, 2005). Essa observação é agravada pelo fato de ser realizado por pessoal não habilitado e em local não apropriado, já que esse hospital não apresenta laboratório de farmacotécnica.

Outros autores também relataram a necessidade de trituração e diluição de comprimidos manipulados pela enfermagem antes de serem administrados a crianças, visto que as farmácias hospitalares da rede pública de saúde raramente apresentam laboratórios de farmacotécnica (SANTOS et al., 2008; SKWIERCZYNSKI; CONROY, 2008; COSTA; REY; COELHO, 2009). Ainda assim, o processo realizado por meio de técnicas apropriadas e pelo farmacêutico não garante que a biodisponibilidade do fármaco no organismo do neonato seja conhecida por haver poucos estudos de farmacocinética de formulações extemporâneas nessa população. Um exemplo recente na literatura reiterou essa preocupação em triturar comprimidos e alterar a biodisponibilidade em relação à formulação original em crianças, no caso da trituração de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) administrado a crianças entre 10 e 13 anos de idade (BEST et al., 2011).

As formulações orais, a exemplo de xarope ou solução oral, apresentam diversos inconvenientes para serem administrados pela via enteral aos neonatos. Além da absorção errática, aspectos específicos de relevância são pouco explorados, a exemplo de potenciais interações do fármaco com o leite humano e outras questões relacionadas à utilização de tubos de alimentação (tamanho de partícula, viscosidade, volume, osmolaridade, compatibilidade com o plástico da sonda nasointestinal), bem como da dificuldade em obter concentrações e volumes específicos.

Os medicamentos parenterais foram os mais frequentemente utilizados na UTIN, geralmente por meio de um único acesso venoso controlado por bombas de infusão. Como descrito no início deste tópico, os medicamentos parenterais se apresentaram em formulações

para administração em adultos e contêm concentração elevada, sendo necessário diluí-los para que sejam administrados aos neonatos. Esse fator é agravado devido aos neonatos necessitarem de um grande número de medicamentos que, em sobrecarga de líquidos, pode limitar a taxa de excreção renal, resultando em distúrbio hidroeletrólítico. Além disso, a administração concomitante de medicamentos e de nutrição parenteral em um único acesso venoso pode ocasionar a interação entre fármaco-fármaco ou fármaco-alimento, formando precipitados ou outras incompatibilidades físico-químicas que podem ocluir o catéter ou, em casos mais graves, provocar embolia (KALIKSTAD et al., 2010). A acurácia dos volumes em pequenas quantidades é particularmente importante, e erros de administração e preparo de medicamentos podem ocorrer, a exemplo da escolha inapropriada de solventes, cálculos incorretos de dose, rápidas taxas de infusão, incompatibilidades entre os componentes, entre outros erros que, na prática, podem resultar em desfechos fatais (AGUADO-LORENZO et al., 2013; ALLEGAERT, 2013; UPPAL et al., 2011).

O desenvolvimento de formulações apropriadas ao uso pediátrico, especificamente para neonatos, pode apresentar diversas vantagens nos desfechos clínicos desses pacientes. Em um estudo comparativo, Allegaert et al., (2006) verificaram diferenças significativas na biodisponibilidade e em outros parâmetros farmacocinéticos entre duas formulações de amicacina para uso adulto e pediátrico usadas em neonatos, cuja biodisponibilidade foi menor entre o grupo que utilizou a formulação adulta, sugerindo imprecisão na diluição desse medicamento. Com a utilização de formulações adultas, o risco de haver imprecisão das doses administradas é aumentado, seja sobredose ou subdose, com potencialidade da ocorrência de efeitos adversos. Em relação à amicacina, foi verificado que duas formulações foram prescritas no presente estudo, sendo uma delas apropriada ao uso em neonatos (100 mg/2 mL) demonstrando a necessidade em padronizar processos de prescrição, dispensação e administração de medicamentos nesse hospital.

A ausência de formulações apropriadas à população pediátrica é justificada pela indústria farmacêutica, principalmente, por haver uma população-alvo pequena e os investimentos realizados não terem retorno financeiro (NAHATA; ALLEN, 2008). Diante disso, os neonatos, dentro dessa população heterogênea que vai de 0 a 17 anos de idade, devem ser vistos como população específica que necessita de ações estratégicas entre governos, instituições de pesquisa, órgãos reguladores de medicamentos e iniciativas de investimentos globais. Algumas iniciativas têm sido tomadas pelos EUA, União Europeia e OMS, no entanto, como explicitado anteriormente, ainda não apresentaram benefícios que atinjam o problema de maneira significativa. Espera-se que essas iniciativas sejam bem-

sucedidas na disponibilização de medicamentos apropriados aos neonatos envolvendo segurança da formulação, excipientes seguros, administração adequada e qualidade assegurada do produto.

6.4 Excipientes farmacêuticos: um problema ainda “desconhecido”

Conforme demonstrado no presente trabalho, os neonatos foram expostos a uma grande variedade de excipientes farmacêuticos com potencial nocivo por diversas formulações, alertando para a possibilidade de interações entre os excipientes, efeitos aditivos decorrentes do acúmulo, entre outros efeitos ainda pouco elucidados. Apesar desse problema ter sido levantado por outros autores, principalmente na década de 1980 em decorrência dos eventos adversos relacionados ao álcool benzílico, propilenoglicol e polissorbato 80, poucas medidas têm sido tomadas no que concerne a incentivos à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos isentos de tais substâncias ou que contenham excipientes seguros (CENTERS FOR DISEASE, 1982; LORCH et al., 1985; MACDONALD et al., 1987). O tema somente tem sido suscitado após o apelo de alguns pesquisadores sobre a necessidade de enxergar os excipientes farmacêuticos como substâncias exógenas que necessitam de estudos de segurança, e não apenas como substâncias inertes especialmente no que concerne à população pediátrica (PIFFERI; RESTANI, 2003; NAHATA, 2009; FABIANO et al., 2011).

A presente pesquisa alerta sobre a exposição “desconhecida” de neonatos a excipientes nocivos e potencialmente nocivos habitualmente utilizados na prática clínica em UTIN’s no Brasil, informando quais as formulações de maior uso apresentam urgência em intervenções e pesquisas relacionadas ao desenvolvimento de medicamentos isentos de excipientes nocivos ou substitutos terapêuticos.

No Brasil, não há legislação específica que incentive ou promova a regulamentação da utilização de excipientes farmacêuticos na população pediátrica em geral. Em 2009, a ANVISA exigiu que as bulas trouxessem alertas para as possíveis contraindicações a excipientes farmacêuticos constantes no produto (BRASIL, 2009). Algumas medidas da Agência são específicas para alguns excipientes específicos (alumínio, amarelo de tartrazina, benzoato de sódio, cânfora, corante, etanol, glicose/ dissacarídeos, glúten e sulfito), exigindo-se que o fabricante explicita os efeitos adversos ou alertas decorrentes da sua utilização (BRASIL, 2010). Apesar de não apresentar todos os excipientes nocivos aos neonatos, essa resolução apresenta um passo importante ao exigir que fabricantes informem os riscos

específicos de alguns excipientes quando utilizados em recém-nascidos, a exemplo de formulações contendo alumínio e álcool benzílico. No ano de 2012, a ANVISA realizou consulta pública a fim de definir as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos e, apesar de ainda não ter sido divulgada, percebe-se que há uma tendência em observar os excipientes como parte fundamental no processo de qualidade do medicamento (BRASIL, 2012).

A despeito das formulações de uso adulto, nosso estudo evidenciou que algumas formulações de uso pediátrico, principalmente as soluções orais, apresentaram um grande número de excipientes farmacêuticos nocivos e potencialmente nocivos. No que concerne às questões de segurança, a escolha de excipientes farmacêuticos que compõem uma formulação utiliza de estudos de segurança realizados em humanos adultos ou animais, não considerando as especificidades e heterogeneidade da população pediátrica, a exemplo da presença de polissorbato 80 em domperidona solução oral, como detectado em nosso estudo. Conforme discutido no primeiro artigo da tese, não há consenso sobre a dosagem de excipientes nas formulações e o surgimento de reações adversas a curto e longo prazos. Em estudo publicado por de Cock *et al.*, (2013) sobre a farmacocinética de propilenoglicol, ainda não há dose segura que possa ser recomendada aos neonatos, além de não ter sido notada nenhuma reação adversa a curto prazo. Muito embora, os efeitos aditivos e a possibilidade de acúmulo desses excipientes devem ser considerados, dadas as especificidades relacionadas ao neonato e decorrentes de procedimentos da UTIN que, a depender da criticidade do neonato, podem receber até 20 medicamentos por dia ou por meio de vacinas, a exemplo de vacinas tais como a anti-hepatite B (Engerix-B[®] contendo polissorbato 20) recomendada pelo programa brasileiro de imunizações para utilização nas primeiras 12 horas de vida (BRASIL, 2003).

Algumas medidas deveriam ser adotadas em relação aos excipientes, e uma delas seria o laboratório informar dados quantitativos dos excipientes reconhecidamente nocivos a fim de prevenir que eventos adversos fatais ocorram. Cabe aos órgãos reguladores de medicamentos exigir que tais medidas sejam implementadas. Interessantemente, a ANVISA na Resolução RDC nº 60/2010 publicou normas solicitando que os fabricantes informassem os dados quantitativos relativos aos excipientes etanol e glicose/dissacarídeos (BRASIL, 2010). No entanto, essa medida ainda é tímida frente ao problema aqui discutido.

O desenvolvimento de formulações prontas-para-uso isentas de excipientes nocivos ou potencialmente nocivos poderia ser outra solução para esse problema. No contexto dessa pesquisa, pode ser verificado que algumas formulações extensivamente prescritas

apresentavam formulações isentas de excipientes nocivos disponíveis no mercado brasileiro, a exemplo de heparina solução injetável de uso subcutâneo sem a presença de álcool benzílico.

Autores sugerem que possivelmente a produção de formulações sem excipientes seria economicamente inviável, não tendo atratividade comercial para o mercado não permitindo aos clínicos escolher o tratamento mais adequado e seguro (VAN RIET-NALES et al., 2011; LASS et al., 2012). Algumas indústrias cosméticas têm começado a se preocupar com o tema e têm disponibilizado produtos isentos de excipientes nocivos, a exemplo de produtos sem parabenos (CARVALHO, 2014). Pergunta-se se o momento não seria o mais adequado para a indústria farmacêutica buscar outras soluções para esse problema.

A condição demonstrada em nossos resultados é confirmada por autores do Reino Unido, Estônia e EUA, demonstrando a necessidade de se promover e incentivar pesquisas relacionadas aos excipientes (SHEHAB et al., 2009; WHITTAKER et al., 2009; LASS et al., 2012). Algumas dessas iniciativas têm ocorrido de forma conjunta entre países da União Europeia e EUA, associações de pesquisadores e indústria farmacêutica, a exemplo do Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics (STEP) database e European Study of Neonatal Excipient Exposure (ESNEE) (SALUNKE et al., 2013; TURNER, M. A.; DUNCAN; SHAH; METSVAHT et al., 2013).

6.5 Informações sobre uso de medicamentos em neonatos: o papel dos órgãos reguladores de medicamentos e o “esquecimento” dos neonatos

Uma das principais dificuldades encontradas para a realização do presente estudo relacionou-se à ausência de uma base de dados oficiais disponibilizada pela ANVISA. Dessa forma, as bulas dos medicamentos disponibilizadas pelos fabricantes em suas páginas eletrônicas *online* ou nos produtos existentes no local de estudo foram utilizadas como fontes oficiais, as quais, em sua grande maioria, não apresentaram informações relacionadas aos neonatos. Esse achado demonstrou que há falha na percepção sobre o tema no contexto brasileiro, principalmente, por parte do órgão regulador, não existindo medidas estipuladas pela ANVISA para que as indústrias farmacêuticas sejam sensibilizadas a buscarem soluções para o tema exposto.

Esse problema passa por uma questão elementar sobre a função do órgão regulador de medicamentos em permitir apenas a comercialização de medicamentos seguros e eficazes, assegurando que a população não seja exposta a agentes nocivos à saúde da população,

mesmo que já estejam em comercialização. Conforme discutido anteriormente, as indústrias solicitam o registro do medicamento para uma determinada população, geralmente os adultos, e, dada à inexistência de medicamentos para neonatos, a sua utilização na prática clínica é feita quase exclusivamente de maneira não padronizada. Com base nisso, é evidente que as informações sobre a utilização em neonatos será escassa nas bulas da maior parte dos medicamentos analisados.

Os neonatos são relegados ao “esquecimento” por parte do Estado brasileiro, órgão regulamentador e indústria farmacêutica, levando-se a questionar sobre os direitos desses indivíduos ao acesso de medicamentos apropriados às suas condições conforme estipulado pela Constituição Federal, que confere a obrigatoriedade do Estado em garantir o acesso a ações e serviços que promovam, protejam e recuperem a saúde do indivíduo (BRASIL, 1988). Além disso, o cuidado neonatal, no que se refere ao uso de medicamentos, fugiria do que é preconizado pela Política Nacional de Medicamentos que deve garantir produtos seguros e de qualidade, de modo a promover o uso racional e o acesso da população aos medicamentos essenciais (BRASIL, 2001). Ou seja, apresentar informações de uso em neonatos, minimamente, deveria ser uma forma de promover sua adequada utilização, realidade não verificada por parte desses órgãos, reiterando a afirmativa de que são “indivíduos esquecidos” no que se refere à terapia medicamentosa. Trata-se de um problema que necessita de intervenções urgentes no âmbito regulatório e de ações políticas que incentivem à busca de soluções para o tema em questão.

Comparativamente ao que vem acontecendo no mundo, o Brasil não tem efetuado esforços significativos ao chamamento da OMS por meio da resolução WHA60.20 em 2007, em que a Assembleia Mundial de Saúde convocou os estados membros e a própria OMS para realizar ações específicas a fim de melhorar o acesso a melhores medicamentos para crianças, culminando na publicação do primeiro modelo de Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (*Make Medicines Child Size*). Esse documento não tem sido seguido no Brasil e na instituição estudada (WHO, 2007). E essa ação global tem permitido melhorar o compartilhamento de informações entre os principais atores desse processo (organismos internacionais, governos, indústria, pesquisadores, academia, sociedade civil e outros), resultando na produção de ferramentas importantes, a exemplo do registro de ensaios clínicos em uma plataforma online, formulário de medicamentos baseado na Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LMEC) da OMS, entre outros produtos.

Além disso, a OMS tem assegurado o financiamento por meio de subsídios advindos da *Bill & Melinda Gates Foundation for the Better Medicines for Children project* para a

promoção de pesquisa, desenvolvimento de evidências e protocolos de uso de medicamentos, preenchendo lacunas no conhecimento, encorajando o acesso em países selecionados e advogando em favor do melhor uso de medicamentos em crianças tanto em nível global como em nível de países (FINNEY, 2011). Recentemente, em 2013, o CNPq juntamente com instâncias do governo brasileiro e essa fundação de fomento lançaram uma chamada para projetos a estudar os recém-nascidos prematuros como um componente de pesquisa da Rede Cegonha, a fim de melhorar o índice de nascimentos e a sobrevivência de prematuros no Brasil (BRASIL, 2013). Espera-se que algumas inovações nesse campo possam ser disponibilizadas em breve.

Tanto os EUA como a União Europeia têm atuado desde a década de 1990 em ações isoladas, as quais não obtiveram resultados efetivos na prática clínica. A partir do ano 2000, por meio de iniciativas conjuntas, o problema passou a ter prioridade e há registros de resultados positivos, ainda que tenham sido notados poucos estudos clínicos voltados aos neonatos (WILES; VINKS; AKINBI, 2013). Garazzino *et al.* (2013), ao avaliarem o impacto dessas medidas sobre o incentivo de ensaios clínicos de novos antibióticos em pediatria entre o ano de 2000 a 2012, observaram apenas dois estudos de farmacocinética focados nos neonatos (doripenem e fidaxomicina), entre 31 ensaios clínicos de 11 novos antibióticos aprovados durante esse período. Tais iniciativas, no entanto, precisam ser repensadas especificamente para os neonatos, dadas as suas especificidades, número de pacientes elegíveis para os estudos clínicos, dificuldades técnicas, doenças específicas e as situações críticas e emergenciais que apresentam (LIGI *et al.*, 2011).

Como estado membro da OMS, o Brasil deveria apresentar ao menos uma Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças, de modo a observar as peculiaridades dos substratos de idade, especialmente os neonatos. Esse problema foi abordado por Coelho *et al.* (2013) que, na comparação entre a Lista de Medicamentos Essenciais de 2012 e a LMEC da OMS, verificaram a inexistência de formulações e medicamentos apropriados às crianças no Brasil, apresentando medicamentos específicos para o tratamento de condições comuns no período neonatal, a exemplo de citrato de cafeína, ibuprofeno, gentamicina e ampicilina (COELHO *et al.*, 2013).

Uma das propostas da publicação da Lista de Medicamentos Essenciais é promover o acesso a medicamentos seguros e eficazes, além de incentivar políticas que fortaleçam a produção nacional de medicamentos e insumos estratégicos para o Sistema Único de Saúde, de modo a promover a inovação e o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde (BRASIL, 2013). Embora tenha esse caráter indutor em investimentos, verifica-se que a

população pediátrica no geral não tem espaço nesse processo, o que força a utilização de medicamentos manipulados ou obtidos por meio de preparação extemporânea, com consequências adversas imprevisíveis ou difíceis de serem monitoradas.

Consequentemente, não há formulário terapêutico nacional voltado ao uso de medicamentos para crianças que poderia ser utilizado como fonte de informação, de modo a promover medidas que incentivem o uso racional de medicamentos. Mediante isso, os clínicos seguem diretrizes terapêuticas, protocolos clínicos e outras referências baseadas, principalmente, em informações prestadas por especialistas, havendo variação na preferência de fonte entre instituições, cidades e países (KEMPER et al., 2011). Nossos achados também demonstraram essa variação ao comparar as fontes BNFC, Micromedex e as bulas de medicamentos. Há consenso da maioria dos autores em outras publicações no mundo afora, como Alemanha, Estônia, Itália, de que as informações prestadas pelos órgãos regulamentadores de medicamentos quase sempre não apresentam considerações sobre uso em neonatos. Isso já era esperado em virtude do que já foi extensivamente discutido sobre a ausência de ensaios clínicos realizados nessa população (DELL'AERA et al., 2007; NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011).

6.6 Potencial nocivo dos medicamentos

O presente estudo demonstrou que neonatos internados na UTIN foram expostos a uma variedade de medicamentos utilizados de forma *não padronizada*, principalmente por não haver formulações apropriadas destinadas a essa faixa etária. Além disso, a amostra em estudo apresentou variação de peso e de condições clínicas que dependiam da idade gestacional, fazendo com que houvesse variação na exposição a medicamentos. Um dos pontos encontrados e que chamam a atenção foi que neonatos mais imaturos apresentaram exposição a um maior número de medicamentos e, conseqüentemente, a medicamentos considerados potencialmente perigosos. Esse achado foi o primeiro a ser relatado ao utilizar a classificação proposta pelo ISMP. No entanto, a exposição a medicamentos potencialmente perigosos é comumente relatada em estudos realizados na Alemanha, EUA e Estônia ao observar os medicamentos frequentemente prescritos nessas unidades, a exemplo de heparina, fentanil, morfina e dobutamina (CLARK et al., 2006; NEUBERT et al., 2010; LASS et al., 2011). Essa preocupação é elevada ao verificar que prematuros estiveram internados por um período de tempo maior em relação aos neonatos a termo, propiciando que as chances de estarem expostos a medicamentos com potencialidade nociva fossem maiores.

A maior parte desses medicamentos necessitou ser diluído a fim de atingir a concentração necessária para ser administrado ao paciente. Isso implica na potencialidade de erros de medicação com conseqüências até mesmo fatais, no caso de sobredose, a exemplo do que foi relatado por Chappell et al. (2004) em que neonatos em UTIN estiveram sob risco de erros de dosagem entre 10 a 100 vezes maiores do que a dose prescrita devido a equívocos em cálculos necessários envolvidos na reconstituição e diluição de medicamentos (CHAPPELL; NEWMAN, 2004). Em uma publicação mais recente, Stavroudis et al. (2010), em estudo transversal retrospectivo nos EUA, avaliaram 6.749 erros de medicação relatados em UTIN entre 1999 a 2005, constatando que a administração de medicamentos potencialmente perigosos descritos pelo ISMP demonstrou ser um fator de risco potencial para causar evento adverso em neonatos.

Esse campo ainda carece de estudos capazes de identificar doses seguras específicas para neonatos, cabendo aos clínicos utilizar fontes de informação baseadas em opiniões de especialistas na área, a exemplo do BNFC. Baseados na periculosidade e na ausência de parâmetros seguros decorrentes da administração de medicamentos, o ISPM conjuntamente com Vermont Oxford Network (VON) propuseram uma lista padronizada de diluição para infusão de medicamentos em neonatos com o intuito de minimizar erros decorrentes desse

processo (ISMP; VON, 2011). Prover informação que apresente qualidade de evidências ainda é um desafio, mas algumas iniciativas como a descrita anteriormente e o formulário terapêutico elaborado pela OMS *Model Formulary for Children* podem ser medidas apenas “paliativas” para um problema que exige atitudes de enfrentamento mais efetivas, a exemplo da utilização de dispositivos que mensurem com acurácia a concentração a ser administrada ao paciente, além de dispor de formulações com concentrações neonatais no mercado (WHO, 2010b).

O local em estudo dispõe apenas de bombas de infusão que, no geral, não são apropriadas para pacientes que necessitam de pequenos volumes. Nesse caso específico, as bombas com mecanismo de infusão com seringa ou bombas de seringa seriam mais indicadas devido apresentarem garantia de precisão e fluxo contínuo para pequenos volumes (menores que 100mL) de medicamentos, especialmente os potencialmente perigosos. Autores têm demonstrado que a utilização de concentrações padronizadas de medicamentos e da tecnologia de bombas de seringa minimizam erros decorrentes do processo de preparo e de diluição de medicamentos em até 73% (LARSEN et al., 2005). No entanto, o fator humano deve ser considerado na implementação de uma nova tecnologia, a fim de que resulte em maiores benefícios ao paciente.

6.7 Limitações

Dada a natureza do estudo ser retrospectivo, houve perda de pacientes no processo de coleta de dados de prontuários, visto que o perfil utilizado inicialmente para a coleta de prontuários no sistema eletrônico não retratava a realidade do hospital. Esse problema foi contornado utilizando-se a busca dos pacientes internados na UTIN a partir da lista enviada diariamente pela enfermagem e do acesso por meio de outro perfil de usuário no sistema eletrônico. Acredita-se que esse viés tenha sido minimizado e que, apesar dessa limitação, o perfil de utilização de medicamentos nessa unidade não seria alterado em decorrência de haver uma relação de medicamentos padronizada nesse hospital. Além disso, o estudo foi baseado em registros de uma única UTIN especializada no atendimento de recém-nascidos prematuros. No entanto, o estudo apresenta validade dado apresentar estimativas semelhantes à literatura consultada. É necessário salientar que o registro eletrônico dos prontuários e sua revisão cuidadosa pelo farmacêutico clínico, com a análise de 3.290 prescrições no período

analisado, dão maior confiabilidade aos dados, sendo notadas repetições dos perfis dos pacientes atendidos por essa unidade.

Apesar de ter sido utilizado um período de tempo de seis meses de estudo, deve-se considerar a importância do tema para a população estudada em relação ao Brasil devido a ausência de estudos de farmacoepidemiologia relacionados aos recém-nascidos. Dessa forma, o presente estudo elucida esses campos pouco abordados no âmbito nacional e traz a necessidade de investimentos estratégicos para mitigar tal “negligência”, seja por parte da indústria ou de governos.

Outro ponto está relacionado à dificuldade na obtenção de informações sobre a composição das formulações analisadas e empregos terapêuticos desses medicamentos, dada a não disponibilização por uma fonte oficial por parte do órgão regulamentador brasileiro (ANVISA), que deveria ser o bulário da ANVISA ou Compêndio de bulas da ANVISA. Reconhece-se que tais fontes não são atualizadas conforme a evolução das publicações, o que as torna obsoletas. As bulas dos medicamentos foram consultadas para diminuir essa limitação em virtude de serem exigidas informações relacionadas à composição da formulação (ingrediente farmacêutico ativo e excipientes farmacêuticos), indicações terapêuticas, contraindicações e outras informações relevantes à utilização dos medicamentos pela legislação brasileira em vigor. Essas informações não foram disponibilizadas para os medicamentos classificados como não licenciados manipulados em farmácias, o que tornou inviável avaliar o seu conteúdo. Além disso, os dados quantitativos relacionados aos excipientes reconhecidamente nocivos também não estavam nas bulas dos medicamentos por serem considerados “segredo industrial”. Reconhece-se que tal limitação não pode ser contornada, o que, no entanto, não inviabiliza os resultados apresentados sobre exposição.

A generalização desses resultados para neonatos internados em outras UTIN's públicas no Brasil é possível, embora existam diferenças regionais e locais em termos das características dessas populações e das práticas dos serviços. Reconhece-se a necessidade de que os prescritores sejam alertados sobre a necessidade de considerar os excipientes presentes nos medicamentos ao prescrever para neonatos, particularmente para aqueles em condições de maior vulnerabilidade. Especialidades farmacêuticas que contenham menos excipientes ou que sejam livres daqueles sabidamente nocivos devem ter preferência de uso, e o monitoramento de eventos adversos deve fazer parte da rotina do emprego de medicamentos em UTIN, como proposto por Giacoia et al. (2012). Os neonatos ainda não foram beneficiados sensivelmente pelos esforços internacionais de promoção da pesquisa e desenvolvimento de melhores medicamentos para crianças e o arsenal terapêutico para esse

grupo populacional continua muito limitado. No entanto, cuidados como excluir excipientes que possam causar danos ou limitar as concentrações daqueles indispensáveis e informá-las adequadamente deveriam ser uma exigência regulatória e um compromisso da indústria farmacêutica em todos os países, inclusive no Brasil.

6.8 Sugestões de pesquisas futuras

Diversas dificuldades são elencadas como empecilhos para o desenvolvimento de pesquisas voltadas aos neonatos, sejam questões éticas, falta de parâmetros bem definidos para avaliar desfechos, estado crítico dos sujeitos internados em UTIN, até o número reduzido de pacientes que deem significância estatística aos estudos. A promoção de ensaios clínicos deve ser incentivada no Brasil, especialmente para os medicamentos de uso *não padronizado* que já tenham suas patentes vencidas e cuja eficácia ainda não tenha sido comprovada.

Mediante as dificuldades em realizar ensaios clínicos, os estudos de farmacoepidemiologia têm sido propostos como alternativas importantes a fim de avaliar o uso de medicamentos e seus efeitos, de modo a apoiar o uso racional dessas tecnologias nos neonatos. Dessa maneira, possibilita identificar os principais problemas terapêuticos nessa população, apresentando particular importância, uma vez que informações limitadas sobre a segurança e eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento nesse grupo ainda é um problema recorrente. A utilização de metodologia prospectiva em estudos de utilização de medicamentos voltados à população neonatal é importante, na medida em que é necessário enfocar os aspectos clínicos trazendo maiores evidências de uso nessa população.

Além disso, estudos voltados à inovação tecnológica de medicamentos devem ser incentivados como maneira de possibilitar formulações com concentrações e volumes apropriados que facilitem e promovam a utilização correta de medicamentos, evitando a ocorrência de erros de medicação na prática clínica.

Outro aspecto fundamental está relacionado ao desenvolvimento de formulações isentas de excipientes nocivos e potencialmente nocivos, constituídos por excipientes cujos estudos toxicológicos e de farmacocinética tenham sido apropriadamente definidos em neonatos.

Essas medidas poderiam ser realizadas por meio de financiamentos de pesquisas em parceria público-privada com laboratórios nacionais de caráter privado e o Programa de Doutorado de Inovação Tecnológica em Medicamentos, a fim de incentivar o alcance de um

mercado potencialmente promissor que vise a beneficiar, principalmente, pacientes atendidos pelo SUS. Além disso, acredita-se que seja um campo a ser ocupado pela indústria nacional com possibilidade de alcance em exportação para mercados nas Américas Latina e Central.

Apesar de o Brasil ser um país em desenvolvimento e não apresentar uma indústria farmacêutica inovadora, trata-se de um país que apresenta alguns institutos oficiais de pesquisa e de desenvolvimento importantes para a produção de medicamentos ditos estratégicos, a exemplo de programas de tratamento antirretrovirais, malária, tuberculose e outros de interesse nacional e órfãos de interesse da grande indústria farmacêutica. Nesse aspecto, sugere-se que o problema de não haver medicamentos e formulações apropriadas aos neonatos seja visto como oportunidade para se investir e fomentar a pesquisa em nível nacional, implementando políticas públicas e ações conjuntas entre os Ministérios da Saúde, Educação e da Ciência e Tecnologia que subsidiem institutos de pesquisa e indústria farmacêutica nacional.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo apresentou algumas limitações que, pelo ponto de vista do pesquisador, não alterariam as conclusões encontradas, uma vez que os achados relatados são condizentes com outras realidades em outros lugares do mundo. Os resultados aqui apresentados por meio de um estudo de utilização de medicamentos em neonatos constitui uma ferramenta importante para avaliar tendências de prescrição com enfoque em racionalizar a utilização de medicamentos em neonatos. Também traz a necessidade de realizar estudos prospectivos com desfechos clínicos importantes, a fim de propiciar melhores evidências relacionadas à exposição de medicamentos. Além disso, expõe campos necessários à pesquisa e investimento para o desenvolvimento de formulações apropriadas ao cuidado neonatal.

Como base nos resultados do estudo, conclui-se que:

1. é possível generalizar os achados deste estudo para outras UTIN's públicas do Brasil, apesar de existirem diferenças regionais e locais relacionadas às características dessas populações e das práticas dos serviços;
2. neonatos ainda não foram plenamente beneficiados por ações e incentivos destinados à produção de formulações apropriadas à pediatria;
3. o uso NP de medicamentos é justificado como uma alternativa à ausência de formulações apropriadas e a necessidade de sobrevivência dos recém-nascidos;
4. neonatos apresentaram maior risco de exposição a anti-infecciosos para uso sistêmico, medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue, trato alimentar e metabolismo, sistema nervoso e sistema respiratório. O perfil de exposição a medicamentos variou conforme a idade gestacional;
5. conforme o 5º nível da classificação ATC, os medicamentos mais prescritos foram gentamicina, ampicilina, heparina, fitomenadiona, aminofilina, fentanila, polivitamínicos sem minerais, ácido folínico, dobutamina e vancomicina;
6. neonatos são frequentemente expostos a medicamentos não licenciados, de uso não padronizado e que apresentam potencial nocivo;
7. as formulações administradas aos neonatos não são apropriadas apresentando excipientes nocivos e potencialmente nocivos. Gentamicina (sulfato) solução injetável 10 mg/mL (1 mL) (2,76%), fentanila solução injetável 0,05 mg/mL (10 mL) (2,57%) e heparina sódica solução injetável (1,96%) foram as formulações contendo EN às quais os neonatos estiveram mais expostos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa identificou o perfil de utilização de medicamentos em neonatos de uma unidade especializada no atendimento de neonatos prematuros, com vistas a subsidiar intervenções necessárias que solucionem problemas aqui encontrados. O trabalho apresentou detalhadamente a exposição de neonatos em UTIN brasileira a medicamentos, inserindo aspectos relacionados à potencialidade nociva decorrente da sua utilização. Também elucidou diversos pontos que abrangem a prática assistencial do neonato, no que condiz ao uso de medicamentos, evidenciando aspectos relacionados à prescrição médica e a necessidade de padronizar práticas prescritivas baseadas em evidências científicas, ainda que os ensaios clínicos e os estudos observacionais sejam escassos.

A maioria dos neonatos foi exposta a medicamentos não apropriados para uso nessa população cujas consequências adversas são possivelmente maiores naqueles que permaneceram internados por um período de tempo maior que os demais, incluindo-se neonatos mais imaturos. Esses foram expostos a uma maior quantidade quando comparados a outros grupos, indicando que o estado crítico desses pacientes possivelmente interferiu nesse processo ou em consequência do pouco conhecimento que se tem na literatura sobre os mecanismos patológicos e parâmetros clínicos dessas doenças nesse grupo especificamente. Isso também proporcionou que esse subgrupo de pacientes estivesse mais exposto a medicamentos potencialmente perigosos e excipientes nocivos e potencialmente nocivos. Esse achado leva a questionar o comportamento adotado pelas agências reguladoras de medicamentos nas últimas décadas, inserindo ANVISA, indústria farmacêutica e governos em não proporcionar ou incentivar o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes que sejam específicos a essa população.

Por se tratar de uma população pequena e pouco atrativa do ponto de vista econômico para as grandes indústrias farmacêuticas, foi verificado ser de extrema necessidade identificar lacunas existentes e pouco conhecidas relacionadas aos medicamentos usados em indivíduos que apresentam órgãos e sistemas fisiológicos imaturos e, portanto, mais susceptíveis a eventos adversos decorrentes da exposição a medicamentos. Com isso, essa tese chama a atenção e expõe o problema quanto ao uso de medicamentos em neonatos nas UTIN's brasileiras para a ANVISA, o governo brasileiro, a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, a Direção e o corpo clínico do hospital estudado.

9 REFERÊNCIAS

AGUADO-LORENZO, V. et al. Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit. **Arch Dis Child**, v. 98, n. 12, p. 975-9, dez 2013.

ALLEGAERT, K. Neonates need tailored drug formulations. **World J Clin Pediatr**, v. 2, n. fev 1, p. 1-5, 2013.

ALLEGAERT, K. et al. Impact of a paediatric vial on the magnitude of systematic medication errors in neonates **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**, v. 7, n. 2, p. 59-63, 2006.

ALLEGAERT, K. et al. Determinants of drug metabolism in early neonatal life. **Curr Clin Pharmacol**, n. 2, p. 23-29, 2007.

ALLEGAERT, K.; LANGHENDRIES, J. P.; VAN DEN ANKER, J. Do we need neonatal clinical pharmacologists? **Eur J Pediatr**, v. 172, n. 4, p. 429-35, 2013.

ALLEGAERT, K. et al. Prospective assessment of short-term propylene glycol tolerance in neonates. **Arch Dis Child**, v. 95, n. 12, p. 1054-8, Dec 2010.

ALLMARK, P.; SPEDDING, M. Clinical trials in neonates: ethical issues. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 12, n. 4, p. 318-23, ago 2007.

ANDERSEN, D. H. et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. **Pediatrics**, v. 18, n. 4, p. 614-25, out 1956.

BAIARDI, P. et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. **Acta Paediatr**, v. 99, n. 4, p. 544-9, abr 2010.

BAUER, J. et al. Effect of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea. **Pediatrics**, v. 107, n. 4, p. 660-3, abr 2001.

BEST, B. M. et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 58, n. 4, p. 385-91, dez 1 2011.

BLACK, A. M. et al. Effect of caffeine and morphine on the developing pre-mature brain. **Brain Res**, v. 1219, p. 136-42, jul 11 2008.

BMJ. **British National Formulary for Children 2012-2013**. London: RPS Publishing, 2012. 862 ISBN 97808571100336.

BORGES, A. P.; CAMPOS, M. S.; PEREIRA, L. R. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. **Int J Clin Pharm**, v. 35, n. 3, p. 425-31, jun 2013.

BRASIL. (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado, 1988.

BRASIL. Chamada MCTI/CNPq/MS/SCTIE/Decit/Fundação Bill e Melinda Gates N ° 05/2013. 2013. Disponível em: < http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&filtro=resultados&detalha=chamadaDivulgada&idDivulgacao=2761 >. Acesso em: 10 abr 2014.

BRASIL. MS. ANVISA. Resolução RDC n° 136, de 29 de maio de 2003. Autoriza, apenas, o registro/renovação de regulamento de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos, só se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. Brasília: **Diário Oficial da União**, 22 set 2003.

_____. RESOLUÇÃO-RDC N° 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasília: **Diário Oficial da União**, 2009.

_____. Resolução RDC n° 60/2010, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Brasília: **Diário Oficial da União**, 2010.

_____. Consulta Pública n° 31, de 24 de maio de 2012. **Diário Oficial da União**, 28/05/2012 2012.

_____. Bulário Eletrônico. 1 junho 2013 2013a. Disponível em: < <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico> >. Acesso em: 01 jun 2013.

_____. Resolução - RDC n° 24, de 14 de maio de 2013. Altera a RDC n° 49, de 20 de setembro de 2011, que dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Brasília: **Diário Oficial da União**, n. 92, 15/05/2013 2013b.

BRASIL. MS. **Política nacional de medicamentos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2001. ISBN 85-334-0192-2.

BRASIL. Lei n. 5991, de 17 dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília: **Diário Oficial da União**, 1973.

_____. LEI No 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Brasília: **Diário Oficial da União**, 1976.

BRASIL. SPS. **Hepatites virais - o Brasil está atento. Normas e manuais técnicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. MS. SCTIE. DAFIE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2013**. 8. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 200 ISBN 978-85-334-2006-9.

BRASSICA, S. C. **Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI Neonatal de Hospital Universitário de Média Complexidade**. 2009. 148f (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CALAFAT, A. M. et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. **Environ Health Perspect**, v. 117, n. 4, p. 639-44, abr 2009.

CARVALHO, P.R. et al. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.

CARVALHO, C. G. et al. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **J Pediatr (Rio J)**, v. 88, n. 6, p. 465-70, nov-dez 2012.

CARVALHO, D. Características e aspectos de segurança de produtos cosméticos in: 1º Painel Latino-Americano: cuidados com a pele infantil. **Limay Editora**, 2014. Disponível em: < <http://www.sbp.com.br/pdfs/painel-JJ-Fasciculo-5.pdf> >.

CECI, A. et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, n. 11, p. 947-52, nov 2006.

CEELIE, I. et al. Does minimal access major surgery in the newborn hurt less? An evaluation of cumulative opioid doses. **Eur J Pain**, v. 15, n. 6, p. 615-20, jul 2011.

CENTERS FOR DISEASE, C. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol--United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 31, n. 22, p. 290-1, jun 11 1982.

CENTRALX. Sistemas Inteligentes em Saúde. 01 junho 2013 2013. Disponível em: < <http://www.bulas.med.br> >. Acesso em: 01 jun 2013.

CHAPPELL, K.; NEWMAN, C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 89, n. 6, p. F483-4, nov 2004.

CHATTERJEE, S. et al. Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 16, n. 10, p. 1141-5, out 2007.

CLARK, R. H. et al. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. **Pediatrics**, v. 117, n. 6, p. 1979-87, jun 2006.

CLAVENNA, A.; BONATI, M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 65, n. 8, p. 749-55, ago 2009.

COELHO, H. L. et al. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). **J Pediatr (Rio J)**, v. 89, n. 2, p. 171-8, mar-abr 2013.

CONROY, S.; MCINTYRE, J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 10, n. 2, p. 115-22, abr 2005.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 80, n. 2, p. F142-4; discussion F144-5, mar 1999.

CONROY, S. et al. Drug trials in children: problems and the way forward. **Br J Clin Pharmacol**, v. 49, n. 2, p. 93-7, fev 2000.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **J Pediatr (Rio J)**, v. 85, n. 3, p. 229-35, may-jun 2009.

COTTEN, C. M. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 58-66, jan 2009.

CUTTINI, M. et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. **Lancet**, v. 355, n. 9221, p. 2112-8, 2000.

CUZZOLIN, L.; ATZEI, A.; FANOS, V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. **Expert Opin Drug Saf**, v. 5, n. 5, p. 703-18, set 2006.

DARROW, J. J.; AVORN, J.; KESSELHEIM, A. S. New FDA breakthrough-drug category--implications for patients. **N Engl J Med**, v. 370, n. 13, p. 1252-8, mar 27 2014.

DAVIS, P. G. et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. **J Pediatr**, v. 156, n. 3, p. 382-7, mar 2010.

DE ALMEIDA, M. F. et al. Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants born in Brazilian Network on Neonatal Research centers. . **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, n. 4, p. 300-307, 2008.

DE COCK, R. F. et al. Developmental pharmacokinetics of propylene glycol in preterm and term neonates. **Br J Clin Pharmacol**, v. 75, n. 1, p. 162-71, jan 2013.

DELL'AERA, M. et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharm World Sci**, v. 29, n. 4, p. 361-7, ago 2007.

DESFRERE, L. et al. Transient inhibition of astrocytogenesis in developing mouse brain following postnatal caffeine exposure. **Pediatr Res**, v. 62, n. 5, p. 604-9, nov 2007.

DESSI, A. et al. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. **Pharm World Sci**, v. 32, n. 2, p. 120-4, abr 2010.

DOS SANTOS, L.; HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. **Farm Hosp**, v. 36, n. 4, p. 180-6, jul-ago 2012.

DOTTA, A.; BRAGUGLIA, A.; SALVATORI, G. Pharmacological research in neonatology. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 24 Suppl 1, p. 44-6, out 2011.

DUFFY, D.; REYNOLDS, P. Babies born at the threshold of viability: attitudes of paediatric consultants and trainees in South East England. **Acta Paediatr**, v. 100, n. 1, p. 42-6, jan 2011.

ELLSBURY, D. L.; URSPRUNG, R. A quality improvement approach to optimizing medication use in the neonatal intensive care unit. **Clin Perinatol**, v. 39, n. 1, p. 1-10, mar 2012.

EMA. Human medicines. London, 2014. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 15 maio 2014.

EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. London, 2006. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003782.pdf>. Acesso em: 01 fevereiro 2013.

EMA/536810/2008. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. London, 2010. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003750.pdf>. Acesso em: 01 fevereiro 2013

FABIANO, V.; MAMELI, C.; ZUCCOTTI, G. V. Paediatric pharmacology: remember the excipients. **Pharmacol Res**, v. 63, n. 5, p. 362-5, mai 2011.

FERREIRA LA, I. C., MACHADO MG, FAGUNDES ED. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 1, p. 82-7, 2012.

FINNEY, E. **Children's medicines: A situational analysis**. WHO, 2011. 21

FJALSTAD, J. W. et al. High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? **Eur J Pediatr**, nov 14 2013.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

GARAZZINO, S. et al. New antibiotics for paediatric use: a review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000--why aren't we doing better? **Int J Antimicrob Agents**, v. 42, n. 2, p. 99-118, ago 2013.

GIACOIA, G. P.; TAYLOR-ZAPATA, P.; ZAJICEK, A. Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. **Clin Perinatol**, v. 39, n. 1, p. 11-23, mar 2012.

HALL, C. M.; MILLIGAN, D. W.; BERRINGTON, J. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 89, n. 2, p. F184, mar 2004.

HENDERSON-SMART, D. J.; STEER, P. A. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD000273, 2010.

HILL, S.; YANG, A.; BERO, L. Priority medicines for maternal and child health: a global survey of national essential medicines lists. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e38055, 2012.

HILLER, J. L. et al. Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 77, n. 4, p. 500-6, abr 1986.

HORVATH, A.; DZIECHCIARZ, P.; SZAJEWSKA, H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. **Pediatrics**, v. 122, n. 6, p. e1268-77, dez 2008.

ICH/ E11. ICH tripartite guideline: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population., 2014. Disponível em: < http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf >. Acesso em: 18 junho 2014.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES (ISMP). ISMP's List of high-alert medications. 2014. Disponível em: < <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf> >. Acesso em: 10 janeiro 2014.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES (ISMP); VERMONT OXFORD NETWORK (VON). Standard concentrations of neonatal drug infusions: A collaborative effort between Institute for Safe Medication Practices (ISMP) and Vermont Oxford Network (VON). 2011. Disponível em: < <http://www.ismp.org/tools/PediatricConcentrations.pdf> >. Acesso em: 05 abril 2014.

JACQZ-AIGRAIN, E. Drug policy in Europe Research and funding in neonates: current challenges, future perspectives, new opportunities. **Early Hum Dev**, v. 87 Suppl 1, p. S27-30, mar 2011.

JAIN, L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. **J pediatr. Rio J**, v. 6, p. 449-451, 2012.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, n. 7, p. 1723-9, jun 2001.

KALIKSTAD, B.; SKJERDAL, A.; HANSEN, T. W. Compatibility of drug infusions in the NICU. **Arch Dis Child**, v. 95, n. 9, p. 745-8, 2010.

KATZ, J. et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. **Lancet**, v. 382, n. 3, p. 417-25, 2013.

KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. **N Engl J Med**, v. 349, n. 12, p. 1157-67, set 18 2003.

KEMPER, E. M. et al. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. **Paediatr Anaesth**, v. 21, n. 3, p. 183-9, mar 2011.

KIERAN, E. A.; O'CALLAGHAN, N.; O'DONNELL, C. P. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. **Acta Paediatr**, v. 103, n. 4, p. e139-42, abr 2014.

KULO, A.; DE HOON, J. N.; ALLEGAERT, K. The propylene glycol research project to illustrate the feasibility and difficulties to study toxicokinetics in neonates. **Int J Pharm**, v. 435, n. 2, p. 112-4, out 5 2012.

KUMAR, P. et al. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. **J Pediatr**, v. 152, n. 3, p. 412-5, mar 2008.

LARSEN, G. Y. et al. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. **Pediatrics**, v. 116, n. 1, p. e21-5, Jul 2005.

LASS, J. et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 67, n. 12, p. 1263-71, Dec 2011.

LASS, J. et al. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. **BMC Pediatr**, v. 12, p. 136, 2012.

LIEM, T. B. et al. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 29, n. 10, p. 1301-3, Oct 2010.

LIGI, I. et al. Clinical research in newborn infants: difficulties and specificity. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 67 Suppl 1, p. 29-32, May 2011.

LINDELL-OSUAGWU, L.K.M. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. **J Clin Pharm Ther**, n. 34, p. 277-87, 2009.

LORCH, V. et al. Unusual syndrome among premature infants: association with a new intravenous vitamin E product. **Pediatrics**, v. 75, n. 3, p. 598-602, Mar 1985.

MACDONALD, M. G. et al. Propylene glycol: increased incidence of seizures in low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 79, n. 4, p. 622-5, Apr 1987.

MALCOLM, W. F.; COTTEN, C. M. Metoclopramide, H2 blockers, and proton pump inhibitors: pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates. **Clin Perinatol**, v. 39, n. 1, p. 99-109, Mar 2012.

MARCH OF DIMES, P., SAVE THE CHILDREN, WHO. **Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth**. 2012. ISBN 978 92 4 150343 3.

MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Drug toxicity in the neonate. **Biol Neonate**, v. 86, n. 4, p. 218-21, 2004.

MELLADO PENA, M. J. et al. [Use, implementation and impact of the TEDDY network in Europe]. **Farm Hosp**, v. 36, n. 2, p. 109-10, Mar-Apr 2012.

NAHATA, M. C. Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 94, n. 6, p. F392-3, Nov 2009.

NAHATA, M. C.; ALLEN, L. V., JR. Extemporaneous drug formulations. **Clin Ther**, v. 30, n. 11, p. 2112-9, Nov 2008.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. **Int J Toxicol**, v. 20 Suppl 3, p. 23-50, 2001.

NELLIS et al. **European Study of Neonatal Excipient Exposure (ESNEE): preliminary results of the point prevalence survey**. In: 14th Biannual Congress of the European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology (EDPPP), Salzburg, Austria, German Medicam Science GMS Publishing House, Düsseldorf. Disponível em: <http://www.esdppp.org/site/wp-content/uploads/2013/06/ESDP%20ibook%20final%201.1%20light.pdf>.> Acesso em: 04 dezembro 2013

NEUBERT, A. et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. **Drug Saf**, v. 27, n. 13, p. 1059-67, 2004.

NEUBERT, A. et al. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 66, n. 1, p. 87-95, jan 2010.

NEUBERT, A. et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. **Pharmacol Res**, v. 58, n. 5-6, p. 316-22, nov-dec 2008.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **Br J Clin Pharmacol**, v. 59, n. 6, p. 674-6, jun 2005.

OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; PEIXOTO, M.A.P.; CASTILHO, S.R. Changes in perinatal care as a determinant of the level and diversity of antiinfectives use in a neonatal intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 18, n. 1, p. 257-67, 2002.

PALCEVSKI, G.; SKOCIBUSIC, N.; VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, n. 7, p. 1073-7, 2012.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **Farmaco**, v. 58, n. 8, p. 541-50, ago 2003.

REUTERS, T. **Thomson Micromedex database**. New York: Thomson Reuters 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6th. London: Pharmaceutical Press, 2009.

SALUNKE, S. et al. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 - The pilot version. **Int J Pharm**, v. 457, n. 1, p. 310-22, nov 30 2013.

SANTOS, D. B. **Perfil de utilização de medicamentos e monitoração de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin**. 2002. 164f (Mestrado). Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

SANTOS, D. B. et al. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 11, p. 1111-8, nov 2008.

SCHMIDT, B. et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. **N Engl J Med**, v. 354, n. 20, p. 2112-21, mai 18 2006.

SEQUI, M.; CAMPI, R.; CLAVENNA, A. et al. Methods in pharmacoepidemiology: a review of statistical analyses and data reporting in pediatric drug utilization studies. **European journal of clinical pharmacology**, v. 69, n. 3, p.599-604, 2013.

SESDF. Regional de Saúde da Asa Sul. 2013. Disponível em: <
<http://www.saude.df.gov.br/sobre-a-secretaria/hospitais-e-regionais/264-regional-de-saude-da-asa-sul.html>>.

- SHEHAB, N. et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. **Pediatr Crit Care Med**, v. 10, n. 2, p. 256-9, mar 2009.
- SKWIERCZYNSKI, C.; CONROY, S. How long does it take to administer oral medicines to children? **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**, v. 8, n. 4, p. 145-149, 2008.
- SOUZA, A., JR. et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. **Eur J Pediatr**, v. 173, p. 935-945, fev 2014.
- STAFFORD, R. S. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. **N Engl J Med**, v. 358, n. 14, p. 1427-9, apr 3 2008.
- STAVROUDIS, T. A. et al. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. **J Perinatol**, v. 30, n. 7, p. 459-68, jul 2010.
- STOLL, B. J. et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. **JAMA**, v. 292, n. 19, p. 2357-65, nov 17 2004.
- SUBHEDAR, N. V.; SHAW, N. J. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD001242, 2003.
- SUTHERLAND, J. M. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amount of chloramphenicol. **Am J Dis Child**, v. 97, p. 761e7, 1959.
- SWEET, D. G.; HALLIDAY, H. L. A risk-benefit assessment of drugs used for neonatal chronic lung disease. **Drug Saf**, v. 22, n. 5, p. 389-404, mai 2000.
- T JONG, G. W. et al. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 58, n. 10, p. 701-5, fev 2003.
- TAHA, T. E. et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. **Lancet**, v. 362, n. 9391, p. 1171-7, out 11 2003.
- TERRIN, G. et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. **Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. e40-5, jan 2012.
- TOBIN, J. R. Use of pharmaceuticals 'off-label' in the neonate. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 24, n. 3, p. 451-60, set 2010.

TRIPATHI, N.; COTTEN, C. M.; SMITH, P. B. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. **Clin Perinatol**, v. 39, n. 1, p. 61-8, mar 2012.

TULEU, C.; BREITKREUTZ, J. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. **Eur J Pediatr**, v. 172, n. 6, p. 717-20, jun 2013.

TURNER, M. A. et al. European Study of Neonatal Exposure to Excipients: An update. **Int J Pharm**, v. 457, n. 1, p. 357-8, nov 30 2013.

TURNER, M. A. et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: Lessons from food safety and other areas. **Adv Drug Deliv Rev**, nov 13 2013.

TURNER, S. et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatr**, p. 965-968, 1999.

UPPAL, N. et al. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. **CMAJ**, v. 183, n. 4, p. E246-8, mar 8 2011.

US/FDA. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. 03/10/2011 2011. Disponível em: < <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm> >. Acesso em: 05 dezembro 2013.

_____. Drugs@FDA. 2014. Disponível em: < <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> >. Acesso em: 15 maio 2014.

US/NLM. Haz-Map®. 10 julho 2013 2013. Disponível em: < <http://hazmap.nlm.nih.gov> >. Acesso em: 10 julho 2013.

US/NLM/SIS. TOXNET. Bethesda, 10 julho 2013 2013. Disponível em: < <http://toxnet.nlm.nih.gov/> >.

VAN DEN ANKER, J. N. Managing drugs safely. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 10, p. 73-81, 2005.

VAN RIET-NALES, D. A. et al. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. **Br J Clin Pharmacol**, v. 72, n. 3, p. 465-73, set 2011.

VERHAMME, K.; STURKENBOOM, M. Study designs in paediatric pharmacoepidemiology. **European journal of clinical pharmacology**, v. 67, Suppl 1, p. 67-74, 2011.

WARRIER, I. et al. Patterns of drug utilization in a neonatal intensive care unit. **J Clin Pharmacol**, v. 46, n. 4, p. 449-55, abr 2006.

WHITTAKER, A. et al. Toxic additives in medication for preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 94, n. 4, p. F236-40, jul 2009.

WHO. **Sixtieth World Health Assembly: Resolution WHA60.20 Better medicines for children**. 2007.

_____. Anatomical-Therapeutical-Chemical (ATC) Classification—Index and Guidelines. 2010a. Disponível em: < <http://www.who.int/classifications/atcddd/en> >. Acesso em: 10 julho 2013.

_____. **Model Formulary for Children 2010. Based on the second model list of essential medicines for children 2009**. Geneva: WHO, 2010b. ISBN 978-92-4-159932-0.

WILES, J. R.; VINKS, A. A.; AKINBI, H. Federal legislation and the advancement of neonatal drug studies. **J Pediatr**, v. 162, n. 1, p. 12-5, jan 2013.

WONG, I. C.; MURRAY, M. L. The potential of UK clinical databases in enhancing paediatric medication research. **Br J Clin Pharmacol**, v. 59, n. 6, p. 750-5, jun 2005.

APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

FICHA DE DADOS GERAIS – FICHA Nº _____

ADMISSÃO

NOME RN: _____ PRONTUÁRIO RN: _____

NOME MÃE: _____ Nº PRONT. MÃE: _____

DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____ UNIDADE: () UTIN () UCIN () _____

Variáveis relacionadas ao neonato
--

Nº	NOME	DESCRIÇÃO	DADOS DAS VARIÁVEIS
01	DIGADM	Diagnósticos (descrever os diagnósticos, HD)	_____ _____ _____
02	APGAR1MIN	Classificação APGAR 1' (NÚMERO)	
03	APGAR5MIN	Classificação APGAR 5' (NÚMERO)	
04	GÊNERONEO	Gênero (NÚMERO)	(1) Masculino (2) Feminino (99) Ausente
05	PESONEO	Peso ao nascer (g) (NÚMERO)	(99) AUSENTE
06	PESOATUAL	Peso atual durante o seguimento (g) (NÚMERO)	(99) AUSENTE
07	CLASSNEOPESO	Classificação do recém-nascido pelo Peso ao Nascer	(1) Extremo baixo peso ao nascer (<1.000g) (2) Muito baixo peso ao nascer (1.000g a 1.500g) (3) baixo peso ao nascer (1.500g a 2.499g) (4) peso normal (≥2.500g)
08	ADEQPESO	Adequação de peso ao nascer	(1) Pequeno para IG (2) Adequado para IG

			(3) Grande para IG (99) AUSENTE
09	IDGEST	Idade gestacional (NÚMERO)	(99) AUSENTE
10	CLASSNEOIDGEST	Classificação do recém-nascido pela Idade Gestacional	(1) Pré-termo extremo (<28 sem) (2) Muito pré-termo (28-32 sem) (3) Pré-termo (33 a 36 sem e 6 dias) (4) A termo (37-42 sem) (5) Pós-termo (> 42 sem)
11	ALTNEO	Altura (cm) (NÚMERO)	(99) AUSENTE
12	PERCEFNEO	Perímetro cefálico do neonato (cm) (NÚMERO)	(99) AUSENTE
13	DESFECHO	Desfecho	(1) Alta hospitalar (2) Morte (3) Transferência (4) Outro: _____
14	DATADESF	Data do desfecho	
15	DIASINTERN	Dias de internação? (NÚMERO)	

DATA:									
	Medicamento (Princípio ativo/ Nome comercial)	ATC	Marca/ Fabricante	Forma Farmacêutica	Frequência	Dose Diária	Via de Administração	Posologia	Observações
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									

APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO

Eur J Pediatr (2014) 173:935–945
DOI 10.1007/s00431-014-2272-z

ORIGINAL ARTICLE

Toxic excipients in medications for neonates in Brazil

Alcidesio Souza Jr · Djanilson Santos · Said Fonseca ·
Marina Medeiros · Lívia Batista · Mark Turner ·
Helena Coelho

Received: 14 November 2013 / Revised: 8 January 2014 / Accepted: 22 January 2014 / Published online: 6 February 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract The aim was to describe the exposure to excipients among neonates hospitalised in the neonatal intensive care unit (NICU) of a public hospital in Brasília, Brazil. This was a retrospective study based on medicines that were prescribed electronically to neonates (≤ 28 days) who were admitted to the NICU of a hospital in Brasília between January 1 and March 31, 2012. Excipients were identified from the medicine package leaflets and were classified according to toxicity. Seventy-nine infants received a total of 1,303 prescriptions comprising 77 formulations and 70 active drugs. Eighty-six excipients were identified, of which, 9 were harmful excipients (HE) and 48 were potentially harmful excipients (PHE). Almost all the neonates (98.7 %) were exposed to at least one HE and PHE. Preterm neonates ($n=64$; 1,502 neonate days) presented high risk of exposure to polysorbate 80 (3.26/100 neonate days), sodium hydroxide (3.39), PG (3.19) and propylparaben (3.06). Full-term neonates ($n=15$; 289 neonate

days) presented risks in relation to phenol (4.84), ethanol (3.8) and sodium citrate (3.46). **Conclusion:** Neonates in NICUs in Brazil are exposed to a wide variety of HE and PHE with unpredictable results. Safer alternatives are needed, as well as further studies on the subject.

Keywords Harmful excipients · Potentially harmful excipients · Neonate · Drug

Introduction

It is estimated that critically ill newborns in neonatal intensive care units (NICUs) receive up to 15 to 20 medicines routed intravenously [10, 15] and may be exposed to over 20 different excipients per day, depending on the number and dosage form of the drugs that they receive during hospitalisation [34]. This merits great concern, given the limited knowledge available regarding the full impact of developmental immaturity on the safety of drugs and their excipients in newborns, especially in those that are more immature and/or affected by diseases and specific conditions [1, 13, 14].

Serious and even life-threatening adverse events have been associated with exposure to the excipients present in drugs, when administered in higher doses or to vulnerable population groups such as neonates, particularly, those with low birth weight. These reactions may occur because of the immaturity of the organs responsible for biotransformation and elimination, which results in accumulation of these substances and their ensuing toxicity, as has been observed in relation to propylene glycol (PG) [2, 13, 14, 26, 34].

Currently, certain excipients are recognised as toxic to newborns if they are given at a high dose. These include sodium benzoate, PG, parabens (methyl and propyl parahydroxybenzoate), sodium saccharin, benzyl alcohol (BA), benzalkonium chloride, polysorbate 80 and ethanol,

Communicated by Patrick Van Reempts

A. Souza Jr
Mother and Child Hospital of Brasília, SGAS, Av. L2 Sul, Quadra
608, Módulo A Asa Sul, Brasília, Federal District, Brazil

A. Souza Jr (✉) · S. Fonseca · H. Coelho
Doctoral Program on Development and Technological Innovation in
Drugs, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil
e-mail: alcidesiojr@gmail.com

D. Santos · M. Medeiros · L. Batista · H. Coelho
Postgraduate Programme on Pharmaceutical Sciences, Federal
University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

D. Santos
Federal University of Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus,
Bahia, Brazil

M. Turner
Department of Women's and Children's Health, University of
Liverpool, Liverpool, UK

which are present in medicines used commonly in this population worldwide [17, 21, 26, 28, 32–34]. Lass et al. [17] identified exposure of hospitalised neonates in Estonia to these and other excipients and made an attempt to categorise these substances in terms of safety, according to published information.

We are not aware of any data relating to excipient exposure among neonates in countries that are not included in the region covered by the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), such as Brazil. This paper describes the exposure to excipients among neonates admitted to the NICU of a public care service in Brasilia, Brazil, applying the categories of Lass et al. [17] for risk analysis.

Methods

This was a retrospective study based on data from prescribed formulations, which was conducted in the NICU of a mother and child hospital in Brasilia, Federal District, Brazil, between January and March 2012. This is a tertiary-level institution specialising in caring for pregnant women and children, with 345 inpatient beds, of which, 46 beds are in the NICU (26 active currently) and 14 are in the paediatric surgery sector. The study subjects were neonates (postnatal age ≤ 28 days) who were admitted for more than 24 h during the study period. Data regarding intravenous hydration, vaccines, blood and parenteral nutrition were not recorded. Patients with incomplete clinical data, incomplete prescription or prescription of intravenous hydration alone were excluded. The research was approved by the Research Ethics Committees of the Health Department of the Federal District (Brazil), under Protocol No. 021/2012.

Data gathering

The prescription data and other information were gathered from the patients' electronic medical records. The following data were recorded on specific forms: gestational age, birth weight, gender, date of birth, diagnoses, prescribed formulations data (name of the drug, laboratory, dosage form, administration beginning and end of treatment) and outcome within the observation period (discharge, death, transfer or remained hospitalised).

Neonates were classified according to the gestational age (GA) as preterm (<37 weeks of GA) and full-term (≥ 37 weeks); and according to gestational weight as very low weight (<1,500 g), low birth weight (1,500 to 2,500 g) and above (>2,500 g) [10].

Drugs were grouped into therapeutic classes in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical classification [35].

The composition of prescription formulations were determined from the drug package leaflets. If this information was not found, the electronic package leaflet database of the National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA) [3] and the website <http://www.bulamed.com.br> [6] were consulted.

The excipients identified were categorised as proposed by Lass et al. [17], into four categories: (a) Potentially harmful and known to be harmful—adverse reactions reported; (b) Potentially safe—no adverse reactions reported; (c) No safety data found—no data found in the literature on human exposure and toxicity; (d) Manufacturer's description of the excipients does not allow a specific literature search. The excipients for which no classification was included in the paper by Lass et al. [17] were categorised based on the information present in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th edition)* [24] and on the websites <http://hazmap.nlm.nih.gov> [31] and <http://toxnet.nlm.nih.gov> [32] (Fig. 1). The excipient classification was certified independently by three evaluators (MSGM, LAAB and ASSJ) and cases of discordance were resolved through discussion among them to reach a consensus.

Data processing and statistical analysis

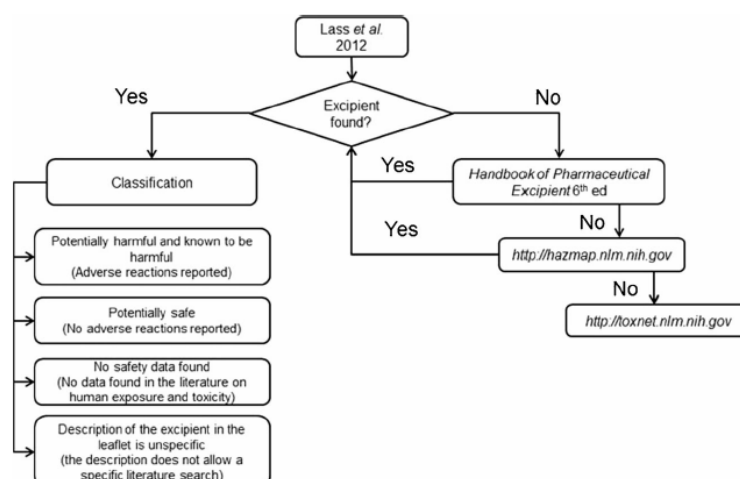
The exposure was estimated using the number of medications containing an excipient divided by the total number of prescriptions and using the incidence rate (IR) for each excipient. In IR, the numerator was the number of neonates exposed to each excipient once or more times and the denominator was the total number of neonate days at risk of using an excipient. The IR made it possible to evaluate the exposure of newborn infants to each excipient. For analysis, the IR was subdivided according to the GA. The data were stored in Excel for Windows version 7 and analysed in the Statistical Package for the Social Sciences version 18, using simple descriptive analysis.

Results

Characteristics of the neonates

During the study period, 89 patients were admitted to the NICU, among whom 10 (11.2 %) were excluded (4 had postnatal ages of more than 28 days of postnatal age, 4 presented incomplete data, and 2 only received intravenous hydration or parenteral nutrition). Of the 79 neonates included in the study, 64 (81.0 %) were preterm and 15 (19.0 %) were full-term; the median GA was 33.4 weeks (GA range 22–40 weeks); 40 (50.6 %) were male; the mean length was 42.1 cm (standard deviation (SD) ± 5.3 cm); the mean birth weight was 1,793.0 g (SD ± 855.7 g); and 63 (80.7 %) had low birth weight (<2,500 g), including 35 of very low birth weight

Fig. 1 Categorisation procedure for excipients found in prescription drugs in the NICU



(<1,500 g). The median length of hospital stay was 18 days (range: 1–75 days; mean 22.6 days; SD±17.7 days), thus totalling to 1,791 neonate days, and 24 deaths occurred during the period. The most frequent diagnoses that led to admission to the NICU were: respiratory distress (30.1 %), jaundice (11.6 %), sepsis (8.4 %), bacterial/fungal infection (6.8 %) and hyaline membrane disease (5.3 %).

Prescribed formulations

The neonates in the study received 1,303 prescriptions (median: 10.0 prescription/patient; interquartile range (IQR) 8.5; range 1–70) for a total of 733 prescribed formulations (median nine formulations/patient; interquartile range 4.5; range 1–26) with 77 different formulations and 70 different active pharmaceutical ingredients (API). The preterm neonates had a higher number of prescriptions (median 11; IQR 22; range 1–70 prescription/neonate); for the full-term neonates, the median number was 9 (IQR 7; range 1–19 prescription/neonate). The therapeutic classes that were most prescribed were drugs for the alimentary tract and metabolism ($n=21$; 29.2 %), anti-infective for systemic use ($n=16$; 22.2 %) and drugs for the cardiovascular system ($n=11$; 13.9 %). The five formulations that were most prescribed were aminophylline as an injection solution ($n=566$; 9.8 %), multivitamin without minerals as an injectable solution ($n=409$; 7.0 %), multivitamin without minerals as an oral solution ($n=404$; 6.9 %), domperidone oral solution ($n=324$; 5.6 %) and ranitidine as an injectable solution ($n=294$; 5.0 %).

Regarding the dosage form of the 77 formulations, 51.9 % (40) were injectable, 22.0 % oral solutions, 9.0 % tablets, 7.8 % oral suspensions, 2.6 % oral emulsions, 2.6 % ophthalmic solutions, 1.3 % pulmonary inhalation solution, 1.3 % sterile suspension for intratracheal administration and 1.3 % ointments.

Classification of the excipients present in prescribed formulations

Of the 77 formulations investigated, it was only possible to obtain the drug package leaflet of 58 and only 53 of these cited the excipients. The mean number of excipients per formulation was 5.3 (range 1–14) with a total of 86 excipients, of which, 21 were mentioned in the paper by Lass et al. [17]. The excipients were categorised as follows: (a) potentially harmful and known to be harmful ($n=57$; 66.2 %); (b) potentially safe ($n=8$; 9.3 %); (c) no safety data found ($n=1$; 1.2 %) and (d) description of the excipients in the leaflet is unspecific ($n=20$; 23.3 %). Excipients in category “a” were subdivided into harmful excipients (HE, $n=9$) and potentially harmful excipients (PHE, $n=48$) which were found in 48 formulations, among which 4 formulations only presented HE, 24 only presented PHE and 20 had both types of excipients (Tables 1 and 2). The excipients citric acid, hydrochloric acid, stearic acid, water, starch, microcrystalline cellulose, sodium chloride and simethicone were included in category “b” and were present in 43 formulations, used as diluents, suspending agents, solvents and antioxidants. Category “c” included carmellose sodium present in two formulations and functioned as suspending agent. Category “d” included flavouring agents, scents, and colourants, such as mint essence, artificial orange flavour and iron oxide yellow colourant.

Neonates’ exposure to harmful and potentially harmful excipients

Sixty-nine neonates (87.3 %) were exposed to one or more excipients known to be harmful (HE), with median of three HE per neonate (IQR 8; range: 1–8) and a median of three formulations with HE per neonate (IQR 8; range: 1–9). Almost all the preterm neonates were exposed to HE

Table 1 Harmful excipients identified in formulations prescribed to neonates (1,791 neonate days) in a NICU in Brasilia, Brazil, January–March 2012

Excipient	No. of neonates	IR × 100 neonates	Functional category	Formulations (no. of neonates)	Safety concern
Polysorbate 80	58	3.23	Dispersing agent, emulsifying agent, nonionic surfactant, solubilising agent, suspending agent and wetting agent	Phenobarbital, injectable solution (4) ibuprofen, oral suspension (1); domperidone, oral solution (20); phyomenadione, injectable solution 10 mg/ml (46); methadone, tablet (1); and tobramycin, ophthalmic solution (4)	E-Ferol syndrome - thrombocytopenia, renal dysfunction, hepatomegaly, cholestasis, ascites, hypotension, metabolic acidosis
Propylene glycol	55	3.07	Antimicrobial preservative, disinfectant, humectant, plasticizer, solvent, stabilising agent and water-miscible cosolvent	Phyomenadione, injectable solution 10 mg/ml (46); multivitamins (without minerals), oral solution (28); phenobarbital, injectable solution (4); spirinolactone, tablet (3); phenytoin, injectable solution (2); phenobarbital, oral solution (4) and ibuprofen, oral suspension (1)	Skin irritation; central nervous system (CNS) depression. High doses - cardiovascular, hepatic, respiratory adverse events, haemolysis and renal toxicity
Propylparaben	54	3.01	Antimicrobial preservative	Metoprolol, injectable solution (1); nystatin, oral suspension (1); bromopride, oral solution (1); multivitamins (without minerals), oral solution (28); fentanyl, injectable solution (41); ferrous sulphate, oral solution (6); ranitidine, syrup (1) and dexamehasone, injectable solution (3)	Hypersensitivity reactions and hyperbilirubinaemia in neonates
Methylparaben	45	2.51	Antimicrobial preservative	Multivitamins (with minerals), oral suspension (2); ranitidine, syrup (1); dexamehasone, injectable solution (3); metoprolol, injectable solution (1); nystatin, oral suspension (1); bromopride, oral solution (1); multivitamins (without minerals), oral solution (28); fentanyl, injectable solution (41) and ferrous sulphate, oral solution (6)	Hypersensitivity reactions and hyperbilirubinaemia in neonates
Benzyl alcohol	38	2.12	Antimicrobial preservative; disinfectant and solvent	Heparin, injectable solution (38)	Fatal toxic syndrome in low birthweight neonates; hypersensitivity; neurotoxicity; headache, vertigo, nausea, vomiting and diarrhoea; overexposure may result in CNS depression and respiratory failure
Saccharin sodium	33	1.84	Sweetening agent	Nystatin, oral suspension (1); multivitamins (without minerals), oral solution (28); domperidone, oral solution (20); ferrous sulphate, oral solution (6); paracetamol, oral suspension (4); ranitidine, syrup (1); ibuprofen, oral suspension (1); multivitamins (with minerals), oral suspension (2) and bromopride, oral solution (1)	Urticaria with pruritus and photosensitivity reactions
Ethanol	33	1.84	Solvent	Phenytoin, injectable solution (2); paracetamol, oral suspension (4); phenobarbital, oral solution (4); nystatin, oral suspension (1); alprostadil, 500-µg powder for injection (2) and pulmonary surfactant, suspension intratracheal injection (25)	CNS depression, intoxication, depression of medullary action, lethargy, amnesia, hypothermia, hypoglycaemia, stupor, coma, respiratory depression and cardiovascular conditions
Sodium benzoate	22	1.22	Antimicrobial preservative and tablet and capsule lubricant	Ibuprofen, oral suspension (1); domperidone, oral solution (20); paracetamol, oral suspension (4) and fludrocortisone, tablet (1)	Risk of hyperbilirubinaemia in neonates; metabolic acidosis and neurotoxicity and irritation to the skin, eyes, mucous membranes
Benzalkonium chloride	5	0.27	Antimicrobial preservative; antiseptic; disinfectant; solubilising agent and wetting agent	Tobramycin, ophthalmic solution (4) and fenoterol, inhalation solution (1)	Skin irritation and hypersensitivity and bronchoconstriction in asthmatics

IR incidence rate

Table 2 Potentially harmful excipients identified in formulations prescribed to neonates (1,791 neonate days) in a NICU in Brasilia, Brazil, January–March 2012

Excipient	No. of neonates	IR >100 neonates	Functional category	Formulations (no. of neonates)	Safety concern
Sodium hydroxide	58	3.38	Alkalisng agent and buffering agent	Folic acid, injectable solution (46); albumin, injectable solution (4); amphotericin B, powder for injection (7); dexamethasone, injectable solution (3); dobutamine, injectable solution (34); phenytoin, injectable solution (2); phenobarbital, injectable solution (4); phenobarbital, oral solution (4); phytomenadione, injectable solution 2 mg/0.2 ml (10); furosemide, injectable solution (11); micafungin, powder for injectable section (2); midazolam, injectable solution (4); nystatin, oral suspension (1); omeprazole, powder for injection (8); ranitidine, syrup (1); surfactant, suspension for intratracheal injection (25) and tobramycin, ophthalmic solution (4)	Irritation to the skin, eyes, mucous membranes (high concentrations), toxic pneumonitis; dermatotoxin and dysphagia
Sodium citrate	54	3.01	Alkalisng agent; buffering agent; emulsifying agent and sequestering agent	Amikacin, injectable solution (23); dexamethasone, injectable solution (3) and fentanyl, injectable solution (41)	Gastrointestinal discomfort or diarrhoea; eye and respiratory tract irritant; may produce alkalosis (high concentrations)
Sodium bisulphate	48	2.68	Antimicrobial preservative and antioxidant	Amikacin, injectable solution (23); dexamethasone, injectable solution (3); debrutamine, injectable solution (34); and epinephrine, injectable solution (18)	Hypersensitivity-type reactions (bronchospasm and anaphylaxis)
Acetic acid, glacial	46	2.56	Acidifying agent	Phytomenadione, injectable solution 10 mg/ml (46)	Sudden hypotension and arrhythmia (during acetate dialysis); irritant to skin, eyes, nose and mouth
Phenol	46	2.56	Antimicrobial preservative and disinfectant	Phytomenadione, injectable solution 10 mg/ml (46) and multivitamins (without minerals), injectable solution (40)	CNS effects, hyperbilirubinaemia, nephrotoxicity, anaemia and may result in death
Sodium acetate ^a	46	2.56	Antimicrobial preservative; buffering agent and flavouring agent, stabilising agent.	Phytomenadione, injectable solution 10 mg/ml (46)	Sodium acetate is poisonous if injected intravenously, is moderately toxic by ingestion, and is an irritant to the skin and eyes
Ethylenediamine ^a	45	2.51	Used as an emulsifier, an inhibitor in antifreeze solutions	Aminophylline, injectable solution (45)	Skin sensitizer; hypersensitivity reactions; irritation to skin, eyes and respiratory system
Anhydrous sodium hydrogen phosphate (monobasic, dibasic) ^a	32	1.78	Buffering agent and sequestering agent.	Amphotericin B, powder for injection (7); hydrocortisone, powder for injectable section; nystatin, oral suspension (1); ranitidine, injectable solution (27); and ranitidine, syrup (1)	Gastrointestinal (GI) disturbances including diarrhoea, nausea and vomiting and hyperphosphataemia
Glycerine	29	1.61	Antimicrobial preservative; cosolvent; emollient humectant; plasticizer; solvent and sweetening agent	Phenobarbital, oral solution (4); ibuprofen, oral suspension (1); nystatin, oral suspension (1); multivitamins (without minerals), oral solution (28)	Headache, thirst, nausea, and hyperglycaemia; parenteral administration: reduce cranial pressure, may induce hemolysis, haemoglobinuria and renal failure
Polyoxyethylene castor oil	29	1.61	Emulsifying agent; solubilising agent and wetting agent.	Multivitamins (without minerals), oral solution (28)	Anaphylactic reactions, cardiotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and pulmonary toxicity
Monobasic potassium phosphate	27	1.50	Buffering agent; emulsifying agent; sequestering agent.	Ranitidine, syrup (1) and ranitidine, injectable solution (27)	Diarrhoea, hyperphosphataemia, and hypocalcaemia after ingestion
Sulphuric acid	23	1.28	Acidifying agent	Amikacin, injectable solution (23)	

Table 2 (continued)

Excipient	No. of neonates	IR × 100 neonates	Functional category	Formulations (no. of neonates)	Safety concern
Sodium metabisulphite ^a	20	1.11	Antimicrobial preservative and antioxidant.	Bromopride, oral solution (1); metamizole, injectable solution (17); dopamine, injectable solution (2) and paracetamol, oral suspension (4)	Carcinogenic; bronchitic symptoms in children (sulphuric acid aerosols); ingestion may cause severe injury or death
Ederate disodium ^a	18	1.00	Chelating agent	Bromopride, oral solution (1); dexamethasone, injectable solution (3); dopamine, injectable solution (2); phenobarbital, injectable solution (4); fenoterol, inhalation solution (1); hydrocortisone, powder for injection (1) and nystatin, oral suspension (1) Meropenem, injectable solution (3)	Gastric irritation, CNS depression and death (oral route and in high concentrations) Local inflammatory reactions
Sodium carbonate	15	0.83	Alkalisng agent; buffering agent	Alprostadil, 20-mcg powder for injection; hydrocortisone, tablet (1); hydrochlorothiazide, tablet (1); methadone, tablet (1); mifepristone, powder for injection (2); propranolol, tablet and sildenafil, tablet (1)	Irritation to the skin, eyes and mucous membranes
Lactose	11	0.61	Directly compressible tablet excipient; dry powder inhaler carrier; lyophilisation aid; tablet and capsule diluent; tablet and capsule filler	Phytomenadione, injectable solution 2 mg/0.2 ml (10)	Adverse reactions to lactose are largely due to lactose intolerance (deficiency of the intestinal enzyme lactase)
Glycocholic acid	10	0.55	Detergent	Phytomenadione, injectable solution 2 mg/0.2 ml (10)	May increase transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, albumin and gamma globulin
Lecithin	10	0.55	Emollient; emulsifying agent and solubilising agent	Phytomenadione, injectable solution 2 mg/0.2 ml (10)	Mucosal irritation or injury or gastrointestinal tract irritation
Sodium cyclamate ^a	9	0.50	Sweetening agent	Ibuprofen, oral suspension (1); paracetamol, oral suspension (4); ferrous sulphate, oral solution (6)	Photosensitive dermatitis
Mannitol	8	0.44	Diluent; plasticizer; sweetening agent; tablet and capsule diluent; therapeutic agent; and tonicity agent	Onepazole, powder for injection (8)	Laxative effects and hypersensitive reactions
Sodium desoxycholate	7	0.39	Detergent	Amphotericin B, powder for injection (7)	Fall in blood pressure, bradycardia, jaundice, skeletal muscular hyperactivity, twitching, spasm, and lysis of red and white blood cells
Magnesium stearate	5	0.27	Tablet and capsule lubricant	Spirolactone, tablet (3); fudrocortisone, tablet (1); hydrochlorothiazide, tablet (1); methadone, tablet (1); propranolol, tablet and sildenafil, tablet (1)	Laxative effect or mucosal irritation (large quantities)
Hypromellose	5	0.27	Suspending agent; sustained-release agent; tablet binder	Spirolactone, tablet (3); multivitamin (with minerals), oral suspension (2); sildenafil, tablet (1)	Laxative effect
Boric acid ^d	4	0.22	Antimicrobial preservative; buffering agent	Tobramycin, ophthalmic solution (4)	CNS effects (seizures, delirium and coma); irritation to the skin, eyes and the respiratory tract
Sodium bicarbonate ^a	4	0.22	Alkalisng agent	Albumin, injectable solution (4)	Skin and eye irritant; may cause alkalosis if ingested in large amounts
Sodium caprylate	4	0.22	Used for blood plasma fractionation	Albumin, injectable solution (4)	Skin and eye irritant; mutation
Tartrazine	4	0.22	Colourant	Paracetamol, oral suspension (4)	Hypersensitive reactions
Titanium dioxide ^a	4	0.22	Colourant	Spirolactone, tablet (3) and sildenafil, tablet (1)	Possible carcinogenic; skin irritant and fibrogenic
Polyethylene glycol ^a	4	0.22	Ointment base; plasticizer; solvent; suppository base and tablet and capsule lubricant	Paracetamol, oral suspension (4)	

Table 2 (continued)

Excipient	No. of neonates	IR × 100 neonates	Functional category	Formulations (no. of neonates)	Safety concern
Povidone	4	0.22	Disintegrant, dissolution enhancer, suspending agent, and tablet binder	Spirolactone, tablet (3) and propranolol, tablet (1)	Hypersensitivity reactions and hyperosmolality, metabolic acidosis and renal failure in bum patients
Sodium sulphate	4	0.22	Antimicrobial preservative and antioxidant	Tobramycin, ophthalmic solution (4)	Formation of subcutaneous granulomas at injection site
Talc	4	0.22	Anticaking agent; glidant; tablet and capsule diluent and tablet and capsule lubricant	Spirolactone, tablet (3); fludrocortisone, tablet (1); ibuprofen, oral suspension (1); and methadone, tablet (1)	Gastrointestinal disturbance if ingested Fibrogenic; severe respiratory distress in infants (if inhaled)
Sodium starch glycolate	3	0.16	Tablet and capsule disintegrant	Spirolactone, tablet (3) and hydrochlorothiazide, tablet (1)	Oral ingestion of large quantities may be harmful
Croscarmellose sodium	3	0.16	Tablet and capsule disintegrant	Hydrochlorothiazide, tablet (1); methadone, tablet (1) and sildenafil, tablet (1)	Laxative effect
Sodium lauryl sulphate ^b	3	0.16	Anionic surfactant; detergent; emulsifying agent; skin penetrant; tablet and capsule lubricant and wetting agent	Spirolactone, tablet (3); hydrochlorothiazide, tablet (1) and methadone, tablet (1)	Irritation to the skin, eyes, mucous membranes, upper respiratory tract and stomach; pulmonary sensitization
Sorbitol	3	0.16	Humectant; plasticizer; stabilising agent; sweetening agent and tablet and capsule diluent	Multivitamins (with minerals), oral suspension (2); ranitidine, syrup (1) and ibuprofen, oral suspension (1)	Laxative action
Calcium sulphate dihydrate	3	0.16	Desiccant; tablet and capsule diluent	Spirolactone, tablet (3)	Obstruction of the upper intestinal tract
Butylated hydroxytoluene	2	0.11	Antioxidant	Multivitamin (with minerals), oral suspension (2)	Adverse skin reactions (contact urticaria)
Allura red AC	2	0.11	Colourant	Multivitamin (with minerals), oral suspension (2)	A skin and eye irritant
Colloidal silicon dioxide	2	0.11	Absorbent; anticaking agent; tablet disintegrant; thermal stabiliser and viscosity-increasing agent	Captopril, tablet; hydrochlorothiazide, tablet (1) and methadone, tablet (1)	Local tissue reactions and/or granulomas (intraperitoneal and subcutaneous injection)
Calcium phosphate, dibasic	2	0.11	Tablet and capsule diluent	Fludrocortisone, tablet (1) and sildenafil, tablet (1)	Skin and eye irritant
Castor oil, hydrogenated	2	0.11	Emollient, oleaginous vehicle and solvent	Multivitamin (with minerals) oral suspension (2)	Laxative action
Potassium sorbate	2	0.11	Antimicrobial preservative	Multivitamin (with minerals), oral suspension (2)	Irritant skin (hypersensitive reactions)
Indigo carmine	1	0.05	Colourant	Methadone, tablet (1)	Hypotension and bradycardia; hypersensitivity reactions
Ponceau 4R	1	0.05	Colourant	Phenobarbital, oral solution (4)	Hypersensitivity reactions
Crospovidone	1	0.05	Tablet disintegrant	Propranolol, tablet (1)	Inflammatory or granulomatous reaction
Sucrose	1	0.05	Suspending agent; sweetening agent; tablet binder; tablet and capsule diluent; tablet filler and viscosity-increasing agent	Human immunoglobulin, injectable solution (1); ferrous sulphate, oral solution (6) and methadone, tablet (1)	Careful use in patients with diabetes mellitus and other metabolic sugar intolerance; cariogenic
Triacetin	1	0.05	Humectant; plasticizer and solvent	Sildenafil, tablet (1)	Eye irritant

IR incidence rate

^a Excipients found in Lass et al. (2012)

(87.5 %) and 86.6 % of full-term neonates were exposed at least once. Among the formulations that were prescribed with HE, preterm neonates presented a median number of three formulations with HE (IQR 2; range: 1–9), and for the full-term neonates, the median was also three formulations with HE (IQR 2.5; range: 1–9).

Table 1 shows the IR of excipients per 1,791 neonate days during the study period. Polysorbate 80 had an IR of 3.23 per 100 neonate days, meaning that for every 100 neonates who remained hospitalised for 1 day, three were exposed to this excipient. The risk of exposure to other excipients was less than this, in the following decreasing order: PG, propylparaben, methylparaben, BA, saccharin, ethanol, sodium benzoate and benzalkonium chloride.

According to the IR and GA, the preterm neonates (1,502 neonate days) were at increased risk of exposure to polysorbate 80 (3.26/100 neonate days), followed by PG (3.19), propylparaben (3.06), methylparaben (2.39), ethanol (2.33), BA (2.06), sodium saccharin (1.86), sodium benzoate (1.19) and benzalkonium chloride (0.33). The full-term neonates (289 neonate days) presented greater risk in relation to ethanol (3.8), methylparaben (3.11), polysorbate 80 (3.11), propylparaben (2.76), BA (2.42), PG (2.42), sodium saccharin (1.73) and sodium benzoate (1.38). The full-term neonates were not exposed to benzalkonium chloride.

Nearly all the newborns (98.7 %) were exposed to one or more PHE. Among the formulations prescribed, the median number of PHE included in prescriptions for the neonates was 7 (IQR 6.2; range 1–19). Among these, the median for preterm neonates was 7 (IQR 6.0; range 1–19) and for full-term neonates were 2.5 (IQR 6.0; range 1–7). The risk of exposure was higher for sodium hydroxide, sodium citrate, sodium bisulphite, acetic acid and phenol (Table 2).

In relation to IR and PHE, the preterm neonates (1,502 neonate days) presented increased risk of exposure to sodium hydroxide (3.39/100 neonate days), ethylenediamine (2.99), sodium citrate (2.92), acetic acid (2.92) and sodium acetate (2.92). The full-term neonates (289 neonate days) presented increased risk of exposure to phenol (4.84/100 neonate day), sodium citrate (3.46), anhydrous sodium hydrogen phosphate (3.11), sodium hydroxide (2.42) and sodium bisulphite (2.42).

Discussion

To our knowledge, this is the first report on excipient exposure from a country that is not included in a region represented in the ICH and the first to express the rate of excipient exposure according to neonate days. The present study describes the exposure of an unselected group of neonates that were hospitalised in a NICU in Brasilia, the capital of Brazil, to a wide variety of HE or PHE that are present in commonly used medicines. This is a situation similar to that found in other

countries [17, 21, 26, 33, 34]. The study population consisted primarily of preterm neonates, which increases the significance of these observations, given the greater vulnerability of this population to the toxicity of drugs and excipients, and the little that is known about this subject [1, 13].

Prescribing in public institutions in Brazil is standardised at each institution based on the list of essential medicines in the country, with variations in the profile with regard to local factors, product availability and prices [7]. The registration of new drugs is regulated by ANVISA, yet there are no specific rules for paediatric medicines or restrictions on the presence of excipients in them.

The therapeutic classes that were found to be most prescribed in this study were drugs for the alimentary tract and metabolism, anti-infective drugs for systemic use and drugs for the cardiovascular system, which are commonly used in NICUs [5, 9, 22]. We identified a large number of excipients with different functions and safety profiles [12, 17, 23, 33, 34]. About two-thirds of the excipients identified were classified as HE and PHE, which were present in formulations that were used frequently and concurrently. This highlights the risk of addition, accumulation and enhancement of toxic effects, including interaction with the API present in the formulations [12, 19, 26–28].

Nearly all the neonates were exposed to HE and PHE that whose toxicity appears to be higher at lower gestational age [2, 17, 26, 34]. The number of formulations containing HE and PHE were similar to what was found by Lass et al. [17], differing only in the comparison between groups of GA in relation to HE. The neonates of the present study were at increased risk of exposure to polysorbate 80 (7 formulations/610 prescriptions), thus differing from the findings of Lass et al. [17] (4 formulations/70 prescriptions). This was despite the limited overlap in excipients between the two surveys (24 % of excipients seen in Brazil were reported in Estonia). The European Study of Neonatal Exposure to Excipients preliminary results of the point prevalence survey (ESNEE-PPS) reported that 42 % of 825 neonates were exposed to parabens [21]. These differences may have occurred because we have included all the formulations that were prescribed (e.g., phytomenadione injections). This product contains polysorbate, an excipient that is associated with E-Ferol syndrome which occurs in neonates that receive vitamin E preparations with large amounts of polysorbate 80 [24].

With regard to exposure to alcohols, the neonates in our study had a higher risk of being exposed to PG, BA and ethanol, differently from Lass et al. [17] who demonstrated lower exposure to BA, PG and ethanol. However, our findings were similar to the preliminary ESNEE-PPS results, if benzoic acid is considered to be a BA metabolite [21]. The acceptable daily intakes of PG and ethanol are not well known for this population, but their use is not recommended for children under 4 years of age [11]. The pharmacokinetics of PG have

been described, but the “safe” circulating concentration remains uncertain [8]. Furthermore, recent data suggest that there is a lower limit of PG tolerance in neonates [16]; for example, no adverse reactions were associated with short-term exposure to a median PG dose of 34 mg/kg/day [2]. It has been acknowledged that large amounts of PG and its interaction with ethanol, as reported by the United States Food and Drug Administration in the case of lopinavir/ritonavir (Kaletra®) [30], possibly contributes towards the toxicity of PG. BA (which is contraindicated by the FDA and the European Medicines Agency in formulations for neonates) is present in heparin sodium injection solution, which is usually used to extend the access of an umbilical arterial catheter in neonates. This was also used in Estonia according to Lass et al. [17]. In a study conducted in the USA, Shebab et al. [26] observed that neonates received daily intake of BA and PG 21 to 180 that was times higher than the maximum recommended daily dose for adults (5 and 25 mg/kg/day, respectively). Also, Whittaker et al. [34] in England observed exposure to significant daily intake of ethanol among neonates who weighed between 1.0 and 3.5 kg (0.2 to 1.8 mL/week, not adjusted by weight).

The toxicity among neonates relating to the preservative sodium benzoate is assumed to derive from benzoic acid accumulation, which may cause metabolic acidosis and neurotoxicity [20]. We observed that sodium benzoate was present in four of the prescribed formulations, among which domperidone oral solution is frequently used in the treatment of gastrointestinal reflux, although its use is controversial [18]. Lass et al. [17] reported that benzoic acid was present in four formulations, among which simethicone oral suspension was the one most prescribed.

Propyl and methylparaben were present in eight and nine formulations, respectively: injectable fentanyl solution (251 prescriptions) and multivitamins without minerals in oral solution (409 prescriptions) were the most frequently used of these formulations. These excipients are widely used as preservatives in the pharmaceutical and food industries, and are often encountered in medications used in NICUs, as suggested by some authors [4, 17, 21]. Lass et al. [17] also reported that there was a high frequency of prescribed formulations containing propyl and methylparaben, with gentamicin injection as the type most prescribed (200/1,971 prescriptions). Also, the preliminary ESNEE results [21] showed that there was high prevalence of exposure to parabens (42 % out of 825 neonates in 21 countries). In research on paediatric formulations marketed in the Netherlands (3,542 formulations), van Riet-Nales et al. [33] detected the presence of methyl and propylparaben in oral liquid formulations (77 and 45, respectively) and injectable formulations (9 and 1, respectively). Our results may differ from those of Lass et al. [17] and from the preliminary ESNEE results [21] for a number of reasons, including the way in which parabens were recorded.

However, even considering the frequency of parabens as a group, the polysorbate exposure appears to be greater in Brazil than in Europe.

Sodium cyclamate, sorbitol and sodium saccharin were identified. The last of these was present in the most widely prescribed products (33 neonates/909 prescriptions), i.e., multivitamins without minerals in oral solution (20 neonates/324 prescriptions) and domperidone oral solution (20 neonates/324 prescriptions). It was also found by Lass et al. [17] in six formulations (173/1,971 prescriptions), among which simethicone oral suspension stood out (108 prescriptions). The use of sweetening agents in formulations for neonates is not recommended because of the lack of established safety data and the known risks of hypersensitivity (sodium saccharin) and laxative action (sorbitol) [12, 24]. However, it also needs to be taken into consideration that the production of excipient-free formulations may not be economically viable.

The clinical significance of these results is unclear, mainly because of the lack of quantitative information about excipients in medicines in our setting. This problem has been reported by other authors [2, 17, 25, 33, 34]. Manufacturers regard this information as proprietary and commercially sensitive. This makes it difficult to assess the extent of exposure to excipients, which was also reported by the ESNEE [25] and the PG experience [16]. The lack of quantitative information about excipients in medicines hinders research and prevents rational risk management by clinicians and regulators [29]. The present study was conducted over a short period and it should be borne in mind that exposure to excipients may continue during and after hospitalisation, as demonstrated by Whittaker et al. [34]. Moreover, it should be noted that the reports of excipient toxicity in neonates reflect unusually high exposures. Routine surveillance for the known adverse effects of excipients among neonates has not been reported often, although no problems were revealed as effects of PG [2]. Excipients are sometimes required to solubilise the medicine or to preserve the formulation, so as to extend the shelf-life of the medicines and improve the marketability of these medicines.

This paper provides the first detailed description of neonate exposure to toxic excipients in a NICU in Brazil and calls their risks into question. Our study applies the classification proposed by Lass et al. [17] to the reported excipients and complements that report with the inclusion of excipients not mentioned by these authors. There is clearly a significant difference between excipient exposure in different countries which needs to be accounted for in regulatory action and research. These differences may reflect differences in choice of active agents, differences in availability (due to market availability or price) or regulatory differences.

We recognise that this study has limitations that were inherent to its retrospective nature and to the fact that it was based on records from a single NICU. On the other hand, the

electronic medical records with the analysis of over 1,303 prescriptions accumulated during 3 months, gives more reliability to the data. These results can be generalised to neonates in other public NICUs in Brazil, although there are regional and local differences in terms of the characteristics of these populations and health service practices.

It is important to remind prescribers about the need to take into account the excipients present in the medicines prescribed for neonates. Monitoring for adverse events potentially related to excipients should be part of the drug use routine in the NICU, as proposed by Giacoia et al. [13]. Neonates have not yet benefited appreciably from international efforts to promote the development of better medicines for children. Therapeutic arsenal for this population group remains very limited and the risk-benefit balance of excipients is not adequately addressed in many situations. However, promising studies are being conducted in Europe, like the European Study of Neonatal Excipient Exposure, which aim to assess and mitigate the risk posed by excipients in neonates [28]. Despite the risks, it is important to remember that excipients are necessary in medicines and it may not be economically feasible to develop medicines that do not contain excipients that are targeted exclusively to neonates. The risks can be minimised by actions such as excluding excipients associated with harm whenever possible, limiting the concentrations of excipients which are indispensable and informing clinicians about the quantitative composition of medicines. These actions should be regulatory requirements and good practice in the pharmaceutical industry in all countries, including Brazil.

Acknowledgement This study was supported by grants from the Institute of Health Science—Research and Teaching Foundation—FEPECS.

Conflict of interest The authors declare that they have no personal financial relationship with the sponsoring organisations or any other potential conflicts of interest.

References

- Allegaert K, Langhendries JP, van den Anker J (2013) Do we need neonatal clinical pharmacologists? *Eur J Pediatr* 172(4):429–435. doi:10.1007/s00431-012-1734-4
- Allegaert K, Vanhaesebrouck S, Kulo A, Cosaert K, Verbesselt R, Debeer A, de Hoon J (2010) Prospective assessment of short-term propylene glycol tolerance in neonates. *Arch Dis Child* 95(12):1054–1058. doi:10.1136/adc.2010.190330
- ANVISA (2013) *Bulário Eletrônico*. <http://www4.anvisa.gov.br/BulárioEletronico>. Accessed 01 June 2013
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, Huttner K, Hauser R (2009) Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 117(4):639–644. doi:10.1289/ehp.0800265
- Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Procianny RS, Silveira RC (2012) Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)* 88(6):465–470. doi:10.2223/JPED.2231
- Centralx (2013) *Sistemas Inteligentes em Saúde*. <http://www.bulas.med.br>. Accessed 01 June 2013
- Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ (2013) A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr (Rio J)* 89(2):171–178. doi:10.1016/j.jped.2013.03.004
- De Cock RF, Knibbe CA, Kulo A, de Hoon J, Verbesselt R, Danhof M, Allegaert K (2013) Developmental pharmacokinetics of propylene glycol in preterm and term neonates. *Br J Clin Pharmacol* 75(1):162–171. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04312.x
- Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS (2007) Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci: PWS* 29(4):361–367. doi:10.1007/s11096-006-9081-z
- EMA/536810/2008 (2010) Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003750.pdf. Accessed 01 February 2013
- EMA/CHMP/PEG/194810/2005 (2006) Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. Accessed 01 February 2013
- Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV (2011) Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacol Res: Off J Ital Pharmacol Soc* 63(5):362–365. doi:10.1016/j.phrs.2011.01.006
- Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Zajicek A (2012) Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. *Clin Perinatol* 39(1):11–23. doi:10.1016/j.clp.2011.12.016
- Jacqz-Aigrain E (2011) Drug policy in Europe research and funding in neonates: current challenges, future perspectives, new opportunities. *Early Hum Dev* 87(Suppl 1):S27–S30. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.007
- Kalixstad B, Skjerdal A, Hansen TW (2010) Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 95(9):745–748. doi:10.1136/adc.2009.174268
- Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K (2012) The propylene glycol research project to illustrate the feasibility and difficulties to study toxicokinetics in neonates. *Int J Pharm* 435(2):112–114. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.014
- Lass J, Naelapaa K, Shah U, Kaar R, Varendi H, Turner MA, Lutsar I (2012) Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr* 12:136. doi:10.1186/1471-2431-12-136
- Malcolm WF, Cotten CM (2012) Metoclopramide, H2 blockers, and proton pump inhibitors: pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates. *Clin Perinatol* 39(1):99–109. doi:10.1016/j.clp.2011.12.015
- Nahata MC (2009) Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(6):F392–F393. doi:10.1136/adc.2009.160192
- Nair B (2001) Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *Int J Toxicol* 20(Suppl 3):23–50
- Nellis G, Metsvaht T, Lass J, Varendi H, Turner MA, Lutsar I (2013) European Study of Neonatal Excipient Exposure (ESNEE): preliminary results of the point prevalence survey. In: 14th Biannual Congress of the European Society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology (EDPPP), Salzburg, Austria, German Medicam Science GMS Publishing House, Düsseldorf. <http://www.esdppp.org/site/wp-content/uploads/2013/06/ESDP%20book%20final%201.1%20light.pdf>. Accessed 04 December 2013
- Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit

- in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66(1):87–95. doi:10.1007/s00228-009-0722-8
23. Pifféri G, Restani P (2003) The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco* 58(8):541–550
 24. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (2009) *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edn. Pharmaceutical Press, London
 25. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C (2013) The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2—the pilot version. *Int J Pharm* 457(1):310–322. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.09.013
 26. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM (2009) Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med: J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 10(2):256–259. doi:10.1097/PCC.0b013e31819a383c
 27. Tuleu C, Breikreutz J (2013) Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur J Pediatr* 172(6):717–720. doi:10.1007/s00431-012-1872-8
 28. Turner MA, Duncan J, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, Lutsar I, Vaconsin P, Storme T, Rieutord A, Nunn AJ (2013) European study of neonatal exposure to excipients: an update. *Int J Pharm* 457(1):357–358. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.08.078
 29. Turner MA, Duncan JC, Shah U, Metsvaht T, Varendi H, Nellis G, Lutsar I, Yakkundi S, McElnay JC, Pandya H, Mulla H, Vaconsin P, Storme T, Rieutord A, Nunn AJ (2013) Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas. *Adv Drug Deliv Rev*. doi:10.1016/j.addr.2013.11.003
 30. US/FDA (2011) FDA drug safety communication: serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm246002.htm>. Accessed 05/12/2013
 31. US/NLM (2013) Haz-Map®. U.S. National Library of Medicine. <http://hazmap.nlm.nih.gov>. Accessed 10 July 2013
 32. US/NLM/SIS (2013) TOXNET. U.S. National Institutes of Health. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. 10 July 2013
 33. van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM (2011) The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 72(3):465–473. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03982.x
 34. Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC (2009) Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94(4):F236–F240. doi:10.1136/adc.2008.146035
 35. WHO (2010) Anatomical-therapeutic-chemical (atc) classification—index and guidelines. <http://www.who.int/classifications/atcddd/en>. Accessed 10 July 2013

APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO

Perfil de utilização de medicamentos em neonatos em uma UTIN no Brasil: uso não padronizado e potencial nocivo.

Autores:

Alcidésio Sales de Souza Júnior 1, 2*, Djanilson Barbosa dos Santos 3,4, Marina dos Santos Garruti 3, Livia Aline de Araújo Batista³, Helena Lutésia Luna Coelho 2,3

Instituições:

1 Hospital Materno Infantil de Brasília

2 Programa de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos – Universidade Federal do Ceará

3 Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Ceará

4 Universidade Federal do Recôncavo Baiano

Resumo

Objetivo: Descrever o perfil de uso de medicamentos em neonatos em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de um hospital público no Brasil. *Método:* Estudo retrospectivo de 6 meses sobre uso de medicamentos em UTIN, envolvendo neonatos internados acima de 24 horas e dados de prescrição coletados em prontuário eletrônico. Informações sobre os medicamentos, com base nas bulas, foram comparadas com *British National Formulary for Children* 2012-2013 e base de dados Thomson Micromedex. O potencial nocivo de medicamentos e excipientes foi avaliado conforme a literatura. *Resultados:* Incluíram-se 192 neonatos, média 33,3 semanas de idade gestacional (IG) (DP \pm 4,3), 75,0% pré-termo, média 18,8 dias de internação (DP \pm 18,1), totalizando 3.617 neonatos-dia. Registraram-se 3.290 prescrições, média 17,1 prescrições/neonato (DP \pm 17,9) e 8,8 medicamentos/neonato (DP \pm 5,9). O número de prescrições e medicamentos foi maior em neonatos com IG < 31 semanas (p < 0,05). Os grupos medicamentosos Anti-infecciosos de uso sistêmico, Sangue e órgãos formadores do sangue, Trato alimentar e metabolismo apresentaram maior utilização, variando conforme a IG. Neonatos (99,5%) foram expostos a medicamentos não licenciados (NL) e de uso off-label (OL), mais frequentes em IG < 28 semanas (p < 0,05). A maioria dos medicamentos OL tinha indicação para neonatos. Foram utilizados 15 medicamentos potencialmente perigosos em mais de 70% dos neonatos, a maior parte OL; a exposição a excipientes nocivos ocorreu em 91,6% dos neonatos, sendo maior em imaturos. *Conclusão:* Neonatos imaturos em UTIN no Brasil estão expostos a uma variedade de medicamentos OL, NL, potencialmente perigosos e contendo excipientes nocivos, uma situação preocupante.

Introdução

A ausência de evidências científicas ainda é um dos principais problemas que envolve a utilização de medicamentos em neonatos, principalmente nos criticamente enfermos. Neonatos imaturos, com idade inferior a 32 semanas e aqueles de baixo peso ao nascer (< 2.500 g) são frequentemente afetados por doenças específicas, a exemplo de apneia da prematuridade, encefalopatia neonatal, displasia broncopulmonar e infecções sistêmicas, que explicando o alto número de medicamentos a que são expostos de até 20 medicamentos usados concomitantemente [9, 29, 18]. Aproximadamente 90% dos medicamentos usados são não licenciados (NL) ou usados de modo não padronizado (NP), e podem ser considerados como experimentais, devendo ser registrados e monitorados cuidadosamente [18].

Os medicamentos são importantes tecnologias que têm contribuído em melhorar a sobrevivência dos recém-nascidos nas últimas décadas, no entanto, os efeitos adversos a curto e longo prazos não são plenamente conhecidos [21]. Alguns eventos adversos graves foram associados à exposição a medicamentos, a exemplo dos macrolídeos e a estenose pilórica hipertrófica em crianças [26]. Alguns medicamentos em uso são controversos, como domperidona, meropenem, cefalosporinas e ranitidina [12,27,38]. O conhecimento existente é limitado sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos em neonatos, o que torna difícil selecionar e estabelecer doses para neonatos [21,2].

O tratamento de neonatos críticos não apresenta um perfil padronizado, apesar de alguns esforços em padronizar práticas, a exemplo do uso de protocolos clínicos locais ou gerais [42,16,33], de publicações como livros [39] e formulários [19] disseminados pelo mundo. Praticamente todos os medicamentos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIN's) são administrados pela via intravenosa e, a depender da idade gestacional (IG) e peso ao nascer (PN), antibióticos, fármacos para o sistema respiratório e nervosa são os mais utilizados [6,29,23,24].

No Brasil, há 841 UTIN's com um total de 8.432 leitos, não havendo um protocolo nacional para prescrição em neonatologia, exceto em casos de infecções congênitas, ressuscitação neonatal, sepsis, dor e icterícia [4]. Alguns estudos no Brasil têm mostrado que há variação no uso de medicamentos NL (5,5 a 12,6%) e de NP (27,7 a 49,5%), a maioria relacionada a antibióticos, analgésicos e medicamentos usados no trato alimentar e metabolismo [32,15,6], associados ao aumento de escores de severidade [6,11]. O presente trabalho tem por objetivo descrever o perfil de utilização de medicamentos em neonatos hospitalizados em uma UTIN (nível II e III) especializada em recém-nascidos pré-termo em um hospital público no Brasil, em relação à licença do medicamento, uso NP, indicação e riscos potenciais de acordo com subgrupos de neonatos.

Métodos

População e métodos

Estudo retrospectivo sobre uso de medicamentos em UTIN, envolvendo pacientes internados por mais de 24 horas durante seis meses entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2012, em instituição pública em Brasília, Brasil. Trata-se de uma instituição de nível terciário, com atividades de ensino, pesquisa e assistência especializados no atendimento materno-infantil com 345 leitos de internação, 14 leitos de cirurgia pediátrica e 55 leitos de UTIN (nível II e III) atualmente [34]. Os pacientes foram selecionados a partir da lista emitida pela enfermagem contendo 407 recém-nascidos durante o período, dentre os quais 206 não foram incluídos no estudo (90 não encontrados no sistema, 44 apenas hidratação venosa, 37 com

dados incompletos e 35 idade > 28 dias). Foram incluídos na investigação 201 RN que estiveram internados por mais de 24 horas e com prescrição de medicamento registrada no sistema informatizado, dos quais foram excluídos 9 por apresentarem apenas prescrição de cuidados de sala de parto (nitrito de prata e fitomenadiona), totalizando uma amostra de 192 neonatos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, protocolo N° 021/2012.

Coleta de dados

Os dados de prescrição médica e demais informações foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes durante o período de internação na UTIN. Utilizou-se formulário específico para registro das informações relacionadas ao neonato (idade gestacional - IG, peso ao nascer - PN, gênero, data de nascimento, APGAR 1' e 5', adequação de PN, diagnósticos), dados das formulações prescritas (nome da substância ativa, laboratório farmacêutico, forma farmacêutica, via de administração, dose diária, início do tratamento, final do tratamento) e desfecho no período de observação (alta, transferência ou óbito). Não foram registrados dados referentes à hidratação venosa, vacinas, hemoterápicos, composição de nutrição parenteral, nitrito de prata colírio e fitomenadiona intramuscular administrados ao paciente na sala de parto.

Classificação dos medicamentos e excipientes

Os medicamentos foram codificados de acordo com a Classificação ATC [41] e classificados conforme Neubert et al. [30] em: a) licenciados (L) – medicamentos que possuam registro emitido pela ANVISA; b) não licenciados (NL) – medicamentos que não possuam registro; c) uso não padronizado (NP) – uso diferente das informações constantes na bula do medicamento quanto à indicação terapêutica, idade, dose/posologia, forma farmacêutica e via de administração. Para essa classificação, buscaram-se informações nas bulas dos medicamentos e nos sites <http://www.bulario.anvisa.gov.br> [3] e <http://www.bulasmed.com.br> [7].

Os medicamentos foram categorizados conforme Lass et al. [24] de acordo com a sua recomendação de uso em neonatos em: a) indicado – quando houver informação sobre uso em neonatos; b) não indicado – quando o medicamento for contraindicado ou não recomendado para neonatos; c) não disponível – quando não for mencionado na literatura consultada. As informações foram buscadas no *British National Formulary for Children 2012-2013* (BNFC) [19] e na base de dados Thomson Micromedex© [31].

Os medicamentos potencialmente perigosos (MPP) foram identificados de acordo com o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) no site <http://www.ismp.org> [1].

Os excipientes nocivos (EN) foram identificados e avaliados conforme Lass et al. [25] e Souza Jr et al. [35].

Processamento de dados e análise estatística

Os neonatos foram classificados em pré-termo extremo (< 28 semanas de IG – RNEMPT), pré-termo (RNPT) (28-36 semanas de IG) e a termo (> 37 semanas de IG - RNT) [29].

O desfecho de interesse foi óbito ou sobrevivente durante a internação e o tempo de internação. As variáveis de exposição analisadas foram: NL, NP, MPP e EN.

A exposição aos medicamentos e EN foi expressa em taxa de incidência (TI), tendo por numerador a quantidade de neonatos expostos pelo menos uma vez ao medicamento em questão e, como denominador, o número total de neonatos-dia. Os dados foram armazenados e analisados em *Excel* para *Windows* (versão 7) e *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 18) por meio de análise descritiva simples e os testes ANOVA e testes não-paramétricos (Teste U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) para distribuição de variáveis quantitativas e de qui-quadrado de Pearson para as variáveis nominais por IG com o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Características dos neonatos

Do total de 192 neonatos, 100 (52,1%) eram do sexo masculino, 133 (69,2%) nasceram por parto cesáreo, 40 (20,8%) apresentaram APGAR 5' inferior a 7 e 128 (66,6%) necessitaram ser reanimados. A média de idade gestacional foi de $33,3 \pm 4,3$ semanas de IG, sendo a maioria RNPT (75,0%). O peso médio ao nascer foi de $1.909,5 \pm 886,0$, 39 (20,3%) eram pequenos para a idade gestacional e 70 (36,5%) apresentaram muito baixo peso (< 1.500 g). A média de permanência na UTIN foi de $18,8 \pm 18,1$, correspondendo a um total de 3.617 neonatos-dia. Não houve variação do tempo médio de internação entre os subgrupos de IG ($p > 0,05$). O percentual de óbitos foi inversamente proporcional à IG ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Icterícia neonatal (115, 59,8%) foi o diagnóstico mais frequente, seguido por desconforto respiratório (104, 54,1%), sepse (72, 37,5%), anemia (56, 29,1%) e doença da membrana hialina (DMH) (42, 21,8%). A média de diagnósticos variou conforme a IG, sendo maior em neonatos com IG < 31 semanas ($p < 0,05$). Também nesses neonatos, houve maior frequência de icterícia, sepse e DMH, enquanto que cardiopatia congênita, convulsões e hidrocefalia foram mais frequentes entre os RNT (**Tabela 2**).

Formulações e medicamentos prescritos

Durante o período de estudo, foram registradas 3.290 prescrições com mediana 11 prescrições/neonato, (1 - 103) contendo 103 formulações e 87 medicamentos. Foram prescritos ao todo, 1.725 medicamentos com média de $8,8 \pm 6,1$ medicamentos/neonato. O número de prescrições, medicamentos e medicamentos/neonato foi maior para neonatos com IG < 31 semanas ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

De acordo com o primeiro nível da classificação ATC, os neonatos apresentaram maior risco de exposição a anti-infecciosos para uso sistêmico, com taxa de incidência de 5,0 em cada 100 neonatos, seguido por medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue (3,7), trato alimentar e metabolismo (3,5), sistema nervoso (3,0) e sistema respiratório (2,9). A taxa de incidência da exposição a medicamentos variou com a IG, assim os RNMPPT foram mais expostos a medicamentos que atuam no sistema respiratório (4,2); enquanto que nas outras IG os anti-infecciosos sistêmicos foram os mais frequentes, notadamente na faixa de 31-33 semanas (6,5). Esse extrato também apresentou maior TI para medicamentos que atuam no sistema respiratório (5,5%) e no trato alimentar (4,4). Os neonatos com IG acima de 34 semanas tiveram maior risco de exposição a medicamentos que atuam no sistema nervoso que as demais faixas de IG. Os neonatos pré-termo com IG entre 28-30 e 34-36 semanas foram

mais expostos a medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue, com TI de 4,4% e 3,6%, respectivamente.

Conforme o 5º nível da classificação ATC, os medicamentos mais prescritos foram gentamicina (n = 110, TI = 3,0), ampicilina (n = 108, TI = 2,9), heparina (n = 97, TI = 2,6), fitomenadiona (n = 95, TI = 2,6), aminofilina (n = 94, TI = 2,5), fentanila (n = 92, TI = 2,5), polivitamínicos sem minerais (n = 91, TI = 2,5), ácido folínico (n = 83, TI = 2,2), dobutamina (n = 75, TI = 2,0) e vancomicina (n = 61, TI = 1,6). Neonatos com IG inferior a 34 semanas apresentaram maior incidência a aminofilina, enquanto que neonatos com IG entre 34-36 semanas e RNT tiveram maior exposição a gentamicina e fentanila, respectivamente (**Tabela 3**).

Medicamentos não licenciados, uso não padronizado, Medicamentos Potencialmente Perigosos e Excipientes Nocivos

Dos 87 medicamentos diferentes analisados, 15 (17,2%) não tinham licença no país (NL), incluindo soluções orais manipuladas (acetato de hidrocortisona, ácido fólico, antimonium tartaricum, arginina, biotina, benzoato de sódio, cafeína anidra, cianocobalamina, fosfato tricálcico, furosemida, L-carnitina, piridoxina, riboflavina, tiamina) e alprostadil 500 mcg injetável (importado e sem registro no país). Tais produtos foram prescritos a 23 neonatos (12,0%), sendo que 19 receberam apenas um medicamento não licenciado. Dos medicamentos restantes, 6 (6,8%) eram licenciados (LC) e 66 (75,8%) eram de uso não padronizado. De todas as prescrições analisadas, 3.145 (95,6%) apresentaram medicamentos de uso NP e 370 (11,2%) medicamentos NL. Praticamente todos os neonatos (191, 99,5%) estiveram expostos a NP, sendo maior a frequência de exposição a prescrições contendo NL e NP em neonatos com IG inferior a 28 semanas ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Do total de 1.725 medicamentos prescritos em 3.290 prescrições, 38 (2,2%) foram classificados como NL, 329 (19,1%) Licenciados (L) e 1.358 (78,7%) NP. Quanto ao tipo de uso NP, a categoria Idade foi a mais frequente, seguida por dose, via de administração, forma farmacêutica e indicação. Entre os medicamentos da modalidade Idade, os neonatos estiveram mais expostos a heparina (97, 50,5%), fentanila (92, 47,9%) e polivitamínicos sem minerais (91, 47,4%) (**Tabela 4**).

O BNFC apresentou maior disponibilidade de itens com informação de uso em neonatos em relação ao Micromedex e às bulas dos medicamentos. A frequência de medicamentos categorizados como Indicados foi maior no BNFC (86,8%) em comparação ao Micromedex (66,8%). Medicamentos de uso NP (n = 66) categorizados como Indicados pelo BNFC (n = 52) foi maior em relação ao Micromedex (n = 34). Domperidona, apesar de licenciada no Brasil, foi considerada como Não indicada pelas fontes consultadas (**Tabela 4**).

Foram categorizados como MPP, 15 medicamentos, cuja sequência de exposição foi: heparina (n = 97), fentanila (n = 92), dobutamina (n = 75), epinefrina (n = 32), anfotericina B (n = 20), midazolam (n = 15), metadona (n = 6), dopamina (n = 4), cetamina (n = 3), fenoterol (n = 2), enoxaparina (n = 1), insulina humana regular (n = 1), metoprolol (n = 1), norepinefrina (n = 1) e pancurônio (n = 1). Mais de 70% dos RN estiveram expostos a algum MPP, com maior

frequência (97,0%) em neonatos com IG inferior a 31 semanas ($p = 0,002$). O número de MPP por prescrição não variou com a IG ($p > 0,05$) (**Tabela 1**).

Quase todos os neonatos (91,6%) estiveram expostos a excipientes nocivos (EN), não havendo associação entre exposição e IG ($p > 0,05$). Os RNMPT apresentaram maior média de formulações contendo EN em relação aos demais subgrupos ($p = 0,001$) (**Tabela 1**). De acordo com a taxa de incidência a cada 100 neonatos, os sujeitos apresentaram risco de exposição a metilparabeno (4,2), propilparabeno (4,2), polissorbato 80 (3,0), propilenoglicol (2,9), sacarina (2,2), álcool benzílico (2,0), benzoato de sódio (1,8), etanol (1,8) e cloreto de benzalcônio (0,4).

Discussão

O presente estudo foi o primeiro a detalhar perfil de utilização de medicamentos em uma unidade especializada no atendimento de prematuros no Brasil, comparando o registro de medicamentos a informações de bases especializadas e identificando campos negligenciados, além de alertar para o potencial nocivo de medicamentos e excipientes aos quais os neonatos estão expostos. A população estudada consistiu principalmente de neonatos pré-termo, de baixo peso ao nascer, apresentando variabilidade de diagnósticos específicos em alguns subgrupos que, associados à prematuridade, podem ter tido alguma influência no tempo de internação. Os neonatos receberam uma média de 8,8 medicamentos por um tempo médio de 18,8 dias. O número de medicamentos prescritos foi maior nos neonatos mais imaturos, cujas prescrições possuíam 6 ou mais medicamentos, podendo isto ser justificado pela alta prevalência de sepse, anemia e doença da membrana hialina, o que alerta para a potencialidade de interações medicamentosas com consequências pouco conhecidas [2,18]. As condições que levaram à internação foram comuns a outras UTIN no Brasil [6] e em outros países [24] [8]. O tempo de internação e o número de medicamentos foram maiores em relação a outros estudos [24] [22], embora tenham sido menor quando comparados a estudo realizado em UTIN especializada em pré-termo na Alemanha (11,1 medicamentos/paciente) [29] e nos EUA (11,8 medicamentos/paciente) [40].

Exposição a medicamentos

Entre os anti-infecciosos de uso sistêmico, gentamicina, ampicilina e vancomicina tiveram maior uso relacionado ao tratamento empírico de sepse neonatal. Dos medicamentos que atuam no sangue e órgãos formadores de sangue, fitomenadiona e heparina foram os mais utilizados em neonatos com IG inferior a 31 semanas e RNT, respectivamente. O número de pacientes utilizando heparina e fitomenadiona ($n = 60$) concomitantemente foi maior em relação aqueles em uso de heparina ($n = 37$) ou fitomenadiona ($n = 35$) isoladamente, sugerindo o emprego de fitomenadiona no tratamento de trombocitopenia induzida por heparina. Polivitamínicos sem minerais apresentaram maior incidência dentre os medicamentos com ação no trato alimentar e metabolismo, principalmente nos neonatos com IG inferior a 31 semanas, podendo ser justificado pela deficiência de vitaminas (A, D e E) comum nos prematuros que, apesar de haver evidências favoráveis à sua utilização, deve-se considerar seu potencial tóxico dose-dependente [19]. Domperidona, ranitidina e omeprazol foram outros medicamentos desse grupo utilizados no tratamento de sinais que sugerem a

doença do refluxo gástrico, embora apresentem evidências inconclusivas do risco/benefício de seu emprego [27]. Quanto aos medicamentos com ação no sistema cardiovascular, a prescrição de dobutamina foi maior em neonatos entre 28 a 34 semanas de IG devido à instabilidade hemodinâmica decorrente de choque séptico na maior parte dos casos [36]. Aminofilina apresentou maior incidência entre recém-nascidos pré-termo por ser prática utilizada na unidade estudada para a profilaxia de apneia e ser a única metilxantina injetável disponível no Brasil.

Em conformidade com outros autores [40] [8] [24] [22], os antibióticos de uso sistêmico foram a principal classe utilizada, embora haja diferenças em relação às outras classes farmacológicas de maior uso, provavelmente por incluirmos todos os medicamentos prescritos durante a internação na UTIN e devido a diferenças das práticas de cada unidade. Os antibióticos mais utilizados (ampicilina e gentamicina) também foram mais utilizados em estudos realizados no Brasil [6], Estônia [24] e EUA [10] indicando semelhanças no tratamento empírico de sepse neonatal. O percentual de neonatos expostos a heparina (50,5%) foi maior em relação a estudos realizados nos EUA (47,0%) [23] e na Estônia (17,5%) [24]. Alguns autores [40] [8] [22] não incluíram a análise de fitomenadiona em seus estudos, provavelmente por ser prática padronizada nessas unidades, no entanto, o percentual de utilização encontrado (49,5%) foi maior em relação a estudo realizado na Estônia (11,6%) [24] e menor em relação aos da Alemanha (90,0%) [29] e Irlanda (81,1%) [22]. Em estudos semelhantes ao nosso [29] [24], foi verificado que dobutamina foi o medicamento com ação no sistema cardiovascular mais prescrito, embora nosso percentual tenha sido maior (39,0%) em relação a Neubert et al [29] (31,7%) e Lass et al [24] (12,2%). Nosso estudo apresentou maior utilização de aminofilina, especialmente nos pré-termos. Em contraste, outras publicações [29] [24] [22] mostraram ser a cafeína a metilxantina mais utilizada no tratamento de apneia. Essa preferência se dá pelos melhores efeitos da cafeína a longo prazo e à sua baixa toxicidade, conforme revisão da Cochrane [20].

Medicamentos não licenciados, de uso não padronizado, medicamentos potencialmente perigosos e excipientes nocivos

No presente estudo, o uso não padronizado foi maior em relação ao uso de medicamentos não licenciados por termos utilizado o consenso de Neubert et al. [30] incorporando todas as categorias NP. O uso de medicamentos não licenciados esteve associado às condições doença metabólica óssea, erro inato do metabolismo e persistência do canal arterial. O uso de medicamentos NP deu-se principalmente para ação sobre o trato alimentar e os sistemas nervoso e respiratório, com predomínio de prescrições entre os neonatos mais imaturos, cujo principal motivo esteve relacionado à Idade. A maior parte desses medicamentos não apresentou informação de uso em neonatos e essa observação é agravada ao verificar que o uso foi maior naqueles com menores idades gestacionais, a exemplo de polivitamínicos sem minerais e aminofilina, o que reflete a ausência de estudos clínicos ou a não atualização regular das bulas de medicamentos. A prescrição de medicamentos contraindicados para neonatos também reflete a lacuna existente entre a necessidade clínica e o desenvolvimento de medicamentos apropriados, como no caso da dipirona, o único antipirético disponível na

forma injetável no Brasil [5], e cuja utilização pode provocar reações de agranulocitose em crianças [19].

Dose/frequência foi a segunda categoria de uso NP mais frequente, o que alerta para o risco de toxicidade, a exemplo de polivitamínico com acetato de tocoferol apresentar dose acima da recomendada pelo fabricante (06 gotas ao dia). Ampicilina e gentamicina apresentaram esquema de administração com diferentes dosagens e intervalos, a depender da IG diferente do recomendado pelo fabricante (administração diária); evidências justificam a utilização desse esquema em decorrência da imaturidade renal com diminuição de reações adversas, mas alerta para a possibilidade de erros de prescrição [17].

As bulas dos medicamentos apresentaram poucas informações de uso em neonatos, principalmente de medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo, anti-infecciosos sistêmicos e sistema nervoso, abrangendo mais de 50% dos medicamentos de uso não padronizado. A maior parte deles foi recomendada pelo BNFC e Micromedex, embora algumas divergências tenham sido observadas, como domperidona, indicada para uso neonatal pelo fabricante, mas não por essas fontes, devido a relatos de efeitos extrapiramidais. Outro ponto importante está relacionado às informações referentes ao grau de maturidade do neonato que a maior parte dos medicamentos não apresentou informações para uso em pré-termo exceto para gentamicina, polivitamínicos sem minerais e vancomicina. Quanto aos medicamentos de uso NP, as fontes consultadas apresentaram divergências em relação aos medicamentos não indicados. O Micromedex apresentou maior número de medicamentos não indicados com atuação no sistema nervoso, anti-infecciosos de uso sistêmico e sistema cardiovascular a exemplo de dipirona, meropenem e dobutamina.

A análise do potencial nocivo do medicamento se baseou na lista do ISMP de eventos adversos fatais decorrentes do seu uso. Praticamente todos os MPP tiveram uso não padronizado aos quais a maioria dos neonatos esteve exposta, principalmente nos extremos inferiores de IG e a medicamentos com ação no sistema cardiovascular e nervoso. Todos os MPP tiveram recomendação de uso pelo BNFC, embora cinco medicamentos não tenham sido recomendados pelo Micromedex por não apresentarem segurança estabelecida nesse grupo (cetamina, metadona, metoprolol e norepinefrina) ou pela ocorrência de taquicardia e, no caso de dobutamina, por haver outro medicamento mais apropriado (dopamina) para aumentar a pressão arterial em neonatos pré-termo.

Outro aspecto explorado foi a exposição a Excipientes Nocivos, uma vez que há necessidade de avaliar o potencial nocivo da formulação não apenas sob o ponto de vista do ingrediente ativo farmacêutico. A maioria dos neonatos, particularmente os mais imaturos, foi exposta a formulações contendo excipientes nocivos, principalmente parabenos e polissorbato 80, com consequências a longo prazo ainda pouco conhecidas. A exposição a esses excipientes se deu principalmente por meio de formulações contendo medicamentos de uso questionável, a exemplo de polivitamínicos com acetato de tocoferol e domperidona, ambos soluções orais. Nossos achados reforçam os resultados de Lass et al. [25] e outra nossa publicação [35], além de levantar a necessidade de se prover formulações sem excipientes ou, na prática clínica, que

as informações sobre dados quantitativos desses excipientes sejam disponibilizados pelo fabricante, a fim de que os clínicos possam avaliar o melhor risco/benefício.

Nosso estudo apresentou maior taxa de prescrições (12,0%) contendo medicamentos não licenciados semelhante a autores italianos [13], mas menores em relação a dados mais recentes da Estônia (22,0%) [24]. Nosso estudo apresenta maior percentual de prescrições de uso não padronizado, em comparação aos demais que se situam entre 35,2 a 65% [6] [24] [13] [14] talvez por termos incluído apenas neonatos que apresentassem prescrição de medicamentos. Embora ao avaliar a exposição de neonatos a medicamentos NL e uso de modo NP, verificou-se que nossos achados se aproximam de estudo semelhante realizado por Lass et al. (2011) [24] entre 2008 e 2009 em duas UTIN da Estônia, nas quais 98,0% de 490 neonatos estiveram expostos. Em outro estudo realizado em UTIN especializada na Alemanha entre 2004 e 2005 [29] com 183 neonatos, observou-se que esse percentual foi menor (79,9%) embora tenham evidenciado que todos os neonatos com IG inferior a 28 semanas (26) estiveram expostos a esses medicamentos. Deve-se considerar que tais autores avaliaram o uso NP apenas sob o ponto de vista Idade, o que pode ter levado a diferenças entre os resultados. A taxa de uso de medicamentos não licenciados ou de uso NP varia de acordo com o país, tipo de UTIN e metodologia, apresentando taxa de uso de medicamentos não licenciados entre 9,9 a 12,0% e, em relação ao uso não padronizado, 47 a 90%.

Apesar de termos utilizado as bulas como fontes de informação, a falta delas sobre o uso neonatal em bases oficiais também foi relatada em estudos recentes na Alemanha [29] e Estônia [24], alertando sobre a necessidade da atualização de informações relacionadas a medicamentos que apresentem alguma evidência pelas respectivas agências reguladoras de medicamentos, a exemplo dos nossos achados sobre o uso zidovudina que não apresentava informação, porém, há amplo consenso sobre seus benefícios na profilaxia de HIV [37]. Medicamentos que não apresentam informações e evidências sobre seu uso em neonatos precisam ser inseridos em programas estratégicos, a fim de proporcionar a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos mais seguros para esses pacientes negligenciados.

O trabalho apresenta limitações, dado seu caráter retrospectivo e ter sido realizado em uma única unidade especializada no atendimento de prematuros, refletindo o estado crítico dos neonatos envolvidos no estudo. No entanto, deve-se considerar que a análise de 3.290 prescrições de 192 neonatos oferece credibilidade à investigação. É possível generalizar os achados desse estudo para outras UTIN públicas do Brasil, embora existam diferenças regionais e locais em termos das características dessas populações e das práticas dos serviços.

Verificou-se que neonatos mais imaturos são expostos a medicamentos não licenciados, de uso não padronizado, medicamentos potencialmente perigosos e formulações contendo excipientes nocivos do que em relação a outros subgrupos, o que pode explicar o nível de criticidade desses pacientes, sendo-lhes prescritos mais medicamentos para a manutenção ou melhora do estado em que se encontram. Isso reflete, em parte, o pouco conhecimento sobre o manejo de algumas doenças nesse subgrupo. Reconhece-se a necessidade de haver difusão de informações relacionadas ao uso de medicamentos em neonatos, especialmente no que concerne à potencialidade de riscos de modo a promover o uso racional e monitoramento de

eventos adversos como rotina em UTIN [18]. Apesar dos esforços internacionais em promover melhores medicamentos para crianças, a exemplo do TEDDY network na Europa [28], os neonatos ainda não foram plenamente beneficiados, justificando o uso não padronizado de medicamentos como alternativa, visto que sem esse arsenal seria impossível a sobrevivência dos recém-nascidos. São necessários incentivos à pesquisa clínica relacionada aos efeitos de farmacocinética/dinâmica de medicamentos, a fim de desenvolver medicamentos mais seguros aos neonatos, além de medidas internacionais estratégicas a solucionar tal problemática, incluindo o Brasil.

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e perfil de prescrição, de acordo com a idade gestacional de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, Jan-Jun 2012

	Pré-termo extremo		Pré-termo		A termo		p	Total (n)
	< 28 sem	28-30 sem	31-33 sem	34-36 sem	≥ 37 sem			
N	23	34	48	39	48	--	192	
Sexo masculino (%)	43,5	50,0	58,3	53,8	50,0	0,804 ^a	52,0	
Parto cesáreo (%)	43,5	67,6	79,2	79,5	64,6	0,019 ^a	69,2	
Alta (%)	17,4	38,2	56,3	59,0	66,7	<0,001 ^a	51,5	
Transferência (%)	17,4	14,7	27,1	23,1	22,9	<0,001 ^a	21,8	
Óbitos (%)	65,2	47,1	16,7	17,9	10,4	<0,001 ^a	26,5	
Sobreviventes (%)	34,8	52,9	83,3	82,1	89,6	<0,001 ^a	73,4	
APGAR 1' (média, DP)	6,0 ±2,7	5,9 ±2,0	6,5 ±1,8	7,0 ±1,6	6,8 ±2,0	0,139 ^b	6,5 ±2,0	
APGAR 5' (média, DP)	7,7 ±2,2	7,9 ±1,3	8,1 ±1,1	8,5 ±1,0	8,2 ±1,3	0,100 ^b	8,1 ±1,3	
Reanimação (%)	69,6	79,4	68,8	64,1	56,3	0,275 ^a	66,6	
Peso ao nascer (média, DP - g)	804,0 ±164,0	1078,4 ±268,6	1681,4 ±276,1	2244,5 ±594,1	2983,7 ±585,6	<0,001 ^c	1909,5±886,0	
Tempo de UTIN (dias)	24,0 ±25,1	24,2 ±19,5	14,7 ±13,1	18,0 ±15,0	17,3 ±19,3	0,203 ^b	18,8 ±18,2	
Neonatos-dia	552	824	706	705	730	--	3617	
Prescrições (média, DP)	23,6 ±24,4	22,5 ±19,2	13,3 ±12,3	16,6 ±15,7	14,1 ±18,6	0,019 ^b	17,0 ±17,9	
Medicamentos (média, DP)	11,5 ±6,0	11,9 ±5,3	6,9 ±4,9	9,0 ±5,8	7,1 ±6,9	<0,001 ^c	8,8 ±6,1	
Medicamentos/prescrição (média, DP)	4,1 ± 1,5	4,2 ±1,4	2,8 ± 1,4	3,8 ±1,8	3,0 ±2,0	<0,001 ^c	3,4 ±1,7	
> 06 medicamentos (%)	73,9	85,3	41,7	53,8	37,5	<0,001 ^a	54,7	
Expostos a NL (%)	26,1	20,5	10,4	2,6	8,3	0,030 ^a	11,9	
Expostos a NP (%)	100	100	100	100	97,9	0,555 ^a	99,5	
NL e NP/prescrição (média, DP)	3,6 ±1,3	3,5 ±1,3	2,5 ±1,2	3,3 ±1,5	2,5 ±1,8	<0,001 ^c	3,0 ±1,5	
Exposto a MPP (%)	82,6	97,0	60,4	69,2	64,5	0,002 ^a	72,4	
Número de MPP (média, DP)	2,6 ±1,4	2,4 ±1,5	2,1 ±1,1	2,7 ±1,5	2,7 ±1,5	0,561 ^b	2,5 ±1,4	
Exposto a excipientes nocivos (%)	91,3	100,0	93,7	92,3	83,3	0,101 ^a	91,6	
Formulações com EN (média, DP)	4,5 ±2,1	4,5 ±2,0	3,2 ±1,6	4,1 ±1,7	3,8 ±2,2	0,001 ^b	3,4 ±2,1	

^a Qui-quadrado de Pearson^b Teste de Kruskal-Wallis^c ANOVA

DP desvio-padrão

Tabela 2. Diagnósticos mais frequentes em neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, Jan-Jun 2012.

IG	n	Número de diagnósticos (média/ DP) ^a	Diagnósticos (n, % de neonatos)
< 28 sem	23	7,1 (±3,8)	icterícia (17, 73,9), desconforto respiratório (12, 52,2), sepse (11, 47,8), DMH (10, 43,7), infecção bacteriana/fúngica (9, 39,1), anemia (8, 34,7), displasia broncopulmonar (6, 26,0), PCA (6, 26,0), hemorragia pulmonar (6, 26,0), FOP (5, 21,7), ECN (4, 17,4)
28-30 sem	34	8,0 (±3,3)	icterícia (28, 82,3), anemia (22, 64,7), sepse (21, 64,7), DMH (10, 29,4), desconforto respiratório (12, 35,3), FOP (5, 14,7), ECN (6, 17,6), displasia broncopulmonar (5, 14,7), hemorragia pulmonar (5, 14,7), conjuntivite (4, 11,7), PCA (3, 8,8), infecção bacteriana/fúngica (3, 8,8)
31-33 sem	48	5,4 (±3,4)	icterícia (39, 81,2), desconforto respiratório (35, 72,9), sepse (19, 39,6), infecção bacteriana/fúngica (15, 31,2), DMH (10, 20,8), anemia (9, 18,7), FOP (9, 18,7), hemorragia pulmonar (5, 10,4), PCA (4, 8,3), ECN (3, 6,2)
34-36 sem	39	5,7 (±3,4)	desconforto respiratório (21, 53,8), icterícia (20, 51,2), sepse (13, 33,3), infecção bacteriana/fúngica (10, 25,6), anemia (10, 25,6), DMH (8, 20,5), displasia broncopulmonar (5, 12,8), gastroquise (5, 12,8), pneumonia (5, 12,8), conjuntivite (4, 10,2), vômitos (4, 10,2)
≥ 37 sem	48	4,1 (±2,5)	desconforto respiratório (21, 43,7), icterícia (11, 22,9), sepse (11, 22,9), asfixia (11, 22,9), PCA (10, 20,8), cardiopatia congênita (8, 16,6), anemia (7, 15,6), FOP (7, 15,6), convulsões (7, 15,6), hidrocefalia (6, 12,5), conjuntivite (4, 8,3)
Total	192	5,8 (±3,5)	

DMH doença da membrana hialina; *PCA* persistência do canal arterial; *FOP* forame oval patente; *ECN* enterocolite necrosante

^a *p*-valor <0,001 (Teste de Kruskal-Wallis)

Tabela 3. Taxa de incidência (%) de medicamentos mais prescritos, de acordo com a idade gestacional (IG) de neonatos internados em UTIN em Brasília, Brasil, Jan-Jun 2012.

IG < 28 semanas		IG 28-30 semanas		IG 31-33 semanas		IG 34-36 semanas		IG ≥ 37 semanas	
	<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>		<i>n</i> <i>TI</i>
aminofilina	22 3,99	aminofilina	29 3,52	aminofilina	36 5,10	gentamicina	28 3,97	fentanila	23 2,77
fitomenadiona	19 3,44	fitomenadiona	28 3,40	ampicilina	27 3,82	ampicilina	26 3,69	heparina	23 2,77
polivitamínicos sem minerais ¹	18 3,26	polivitamínicos sem minerais ¹	27 3,28	gentamicina	27 3,82	fentanila	21 2,98	gentamicina	18 2,17
ácido fólnico	17 3,08	heparina	25 3,03	dobutamina	19 2,69	polivitamínicos sem minerais ¹	20 2,84	ampicilina	17 2,05
ampicilina	16 2,90	ácido fólnico	24 2,91	fitomenadiona	19 2,69	fitomenadiona	19 2,70	dipirona	15 1,81
gentamicina	16 2,90	ampicilina	22 2,67	polivitamínicos ²	18 2,55	ácido fólnico	18 2,55	dobutamina	15 1,81
fentanila	15 2,72	gentamicina	21 2,55	polivitamínicos sem minerais ¹	17 2,41	heparina	18 2,55	ranitidina	15 1,81
heparina	15 2,72	fentanila	19 2,31	heparina	16 2,27	ranitidina	18 2,55	vancomicina	12 1,45
surfactante pulmonar	11 1,99	surfactante pulmonar	19 2,31	ácido fólnico	15 2,12	dobutamina	14 1,99	domperidona	11 1,33
meropenem	10 1,81	dobutamina	18 2,18	vancomicina	15 2,12	domperidona	13 1,84	alprostadil	10 1,20
vancomicina	10 1,81	domperidona	18 2,18	fentanila	14 1,98	dipirona	12 1,70	fenobarbital	10 1,20
dobutamina	9 1,63	vancomicina	16 1,94	domperidona	11 1,56	polivitamínicos ²	11 1,56	fitomenadiona	10 1,20
anfotericina b	6 1,09	meropenem	14 1,70	amicacina	10 1,42	surfactante pulmonar	9 1,28	ácido fólnico	9 1,08
cefepima	6 1,09	polivitamínicos ²	13 1,58	surfactante pulmonar	10 1,42	epinefrina	8 1,13	amicacina	9 1,08
domperidona	6 1,09	amicacina	8 0,97	ranitidina	8 1,13	furosemida	8 1,13	midazolam	9 1,08
teicoplanina	6 1,09	anfotericina b	8 0,97	cefepima	7 0,99	vancomicina	8 1,13	polivitamínicos sem minerais ¹	9 1,08
epinefrina	5 0,91	cefepima	8 0,97	dipirona	6 0,85	aminofilina	7 0,99	furosemida	8 0,96
fosfato tricálcico	5 0,91	epinefrina	8 0,97	hidrocortisona	6 0,85	cefepima	7 0,99	epinefrina	6 0,72
polivitamínicos ²	5 0,91	omeprazol	8 0,97	omeprazol	6 0,85	omeprazol	7 0,99	meropenem	6 0,72
ranitidina	5 0,91	fosfato tricálcico	7 0,85	epinefrina	5 0,71	amicacina	6 0,85	polivitamínicos ²	6 0,72
sulfato ferroso	5 0,91	ranitidina	7 0,85	fosfato tricálcico	5 0,71	óleo mineral	6 0,85	dexametasona	5 0,68

¹ vitaminas A, B₂, B₃, B₅, B₆, C, D, E² vitaminas A, B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₈, C, D₂, E*TI* taxa de incidência x 100 neonatos

Tabela 4. Estado de licença no Brasil, indicação para neonatos (Micromedex e BNFC 2012-2013) e uso não padronizado (NP) em neonatos, UTIN em Brasília, Brasil, Jan-Jun 2012.

	n (%)	Indicado (%)	MICROMEDEX		BNFC 2012-2013		Medicamentos mais frequentes (neonatos)	
			Não (%)	SI (%)	Indicado (%)	Não (%)		SI (%)
<i>Licenciado</i>	329 (19,1)	259 (78,7)	70 (21,3)	--	248 (75,4)	81 (24,6)	--	domperidona (59) ^{1,3} , vancomicina (55), surfactante pulmonar (49), fitomenadiona (47), furosemida (29), epinefrina (26)
<i>Não licenciado</i>	38 (2,2)	14 (36,8)	3 (7,9)	21 (55,3)	18 (47,4)	--	20 (52,6)	fosfato tricálcico (18) ^{2,4} , alprostadil (2), biotina (2), L-carnitina (2), riboflavina (2), tiamina (2)
<i>Uso não padronizado</i>	1.358 (78,7)	880 (64,8)	311 (22,9)	167 (12,3)	1.231 (90,6)	41 (3,0)	86 (6,3)	heparina (97), fentanila (92), polivitamínicos sem minerais (91) ² , aminofilina (87), ranitidina (53), dipirona (37) ^{1,4} , cefepime (31) ^{1,4} , omeprazol (29) ¹
Idade	869 (50,4)	483 (55,6)	287 (33,0)	99 (11,4)	763 (87,8)	24 (2,8)	82 (9,4)	gentamicina (110), ampicilina (108), ampicacina (36), vancomicina (15), midazolam (3), ampicilina/sulbactam (5)
Dose/frequência	345 (20,0)	286 (82,9)	6 (1,7)	53 (15,4)	341 (98,8)	4 (1,2)	--	espironolactona (7), metadona (6), captopril (3), propranolol (2), sildenafil (2)
Idade, forma farmacêutica	23 (1,3)	8 (34,8)	15 (65,2)	--	22 (95,7)	1 (4,3)	--	polivitamínicos sem minerais (15) ² , óleo mineral (14) ^{2,3}
Idade, via de administração	29 (1,7)	14 (48,3)	--	15 (51,7)	15 (51,7)	14 (48,3)	--	fitomenadiona (59), nistatina (2) ^{1,3}
Via de administração	61 (3,5)	59 (96,7)	2 (3,3)	--	59 (96,7)	2 (3,3)	--	aminofilina (14)
Idade, forma, via de administração	14 (0,8)	14 (100,0)	--	--	14 (100,0)	--	--	aminofilina (8)
Idade, dose/frequência	8 (0,5)	8 (100,0)	--	--	8 (100,0)	--	--	epinefrina (6)
Indicação, forma farmacêutica, via de administração	6 (0,3)	6 (100,0)	--	--	6 (100,0)	--	--	ácido acetilsalicílico (1) ¹
Idade, indicação, forma farmacêutica	1 (0,1)	1 (100,0)	--	--	1 (100,0)	--	--	furosemida (1), levotiroxina (1)
Dose/frequência, forma farmacêutica	2 (0,1)	2 (100,0)	--	--	2 (100,0)	--	--	
Total	1.725 (100,0)	1.153 (66,8)	384 (22,3)	188 (10,9)	1.497 (86,8)	122 (7,1)	106 (6,1)	

¹ Não indicado Micromedex² Não encontrado Micromedex³ Não indicado BNFC⁴ Não encontrado BNFC

SI Sem informações

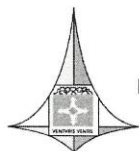
Referências

1. *Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* (2014) ISMP's List of high-alert medications. <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Accessed 10 Jan 2014
2. Allegaert K, Langhendries JP, van den Anker J (2013) Do we need neonatal clinical pharmacologists? *European journal of pediatrics* 172 (4):429-435. doi:10.1007/s00431-012-1734-4
3. ANVISA (2013) Bulário Eletrônico. <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico>. Accessed 01 June 2013
4. Brasil/MS/SAS/DAPE (2012) Newborn health care: a guide of health professionals. vol 2, 2nd edn. MS, Brasília
5. Brasil/MS/SCTIE/DAFIE (2013) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2013. 8 edn. Ministério da Saúde, Brasília
6. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC (2012) Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr. Rio J*
7. Centralx (2013) Sistemas Inteligentes em Saúde. <http://www.bulas.med.br>. Accessed 01 June 2013
8. Chatterjee S, Mandal A, Lyle N, Mukherjee S, Singh AK (2007) Drug utilization study in a neonatology unit of a tertiary care hospital in eastern India. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.
9. Choonara I (2004) Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Expert opinion on drug safety* 3 (2):81-83. doi:10.1517/eods.3.2.81.27342
10. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR (2006) Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data Set. *Pediatrics*.
11. Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ (2013) A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr (Rio J)* 89 (2):171-178. doi:10.1016/j.jped.2013.03.004
12. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK, Jr., National Institute for Child H, Human Development Neonatal Research N (2006) The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 118 (2):717-722. doi:10.1542/peds.2005-2677
13. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS (2007) Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharmacy world & science : PWS* 29 (4):361-367. doi:10.1007/s11096-006-9081-z
14. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L (2010) Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharmacy world & science : PWS* 32 (2):120-124. doi:10.1007/s11096-009-9356-2
15. Dos Santos L, Heineck I (2012) Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria* 36 (4):180-186. doi:10.1016/j.farma.2010.12.008
16. ESPNIC (2014) Standards and Guidelines. <http://espnice.org/Education/Pages/Declarationofpatientsafety.aspx>. Accessed 22 Feb 2014 2014
17. Fjalstad JW, Laukli E, van den Anker JN, Klingenberg C (2013) High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? *European journal of pediatrics*. doi:10.1007/s00431-013-2194-1

18. Giacoia GP, Taylor-Zapata P, Zajicek A (2012) Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. *Clin Perinatol* 39 (1):11-23. doi:10.1016/j.clp.2011.12.016
19. Group B (2012) *British National Formulary for Children 2012-2013*. RPS Publishing, London
20. Henderson-Smart DJ, Steer PA (2010) Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* (1):CD000273. doi:10.1002/14651858.CD000273.pub2
21. Jain L (2012) The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *J pediatr*, vol 6. Rio J
22. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP (2014) Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta paediatrica* 103 (4):e139-142. doi:10.1111/apa.12541
23. Kumar P WJ, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA (2008) Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *The Journal of pediatrics* 152 (3):412-415. doi:doi: 10.1016/j.jpeds.2007.07.050
24. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I (2011) Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European journal of clinical pharmacology* 67 (12):1263-1271. doi:10.1007/s00228-011-1072-x
25. Lass J, Naelapaa K, Shah U, Kaar R, Varendi H, Turner MA, Lutsar I (2012) Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC pediatrics* 12:136. doi:10.1186/1471-2431-12-136
26. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, Feenstra B, Krogh C, Diaz LJ, Wohlfahrt J, Melbye M (2014) Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *Bmj* 348:g1908. doi:10.1136/bmj.g1908
27. Malcolm WF, Cotten CM (2012) Metoclopramide, H2 blockers, and proton pump inhibitors: pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates. *Clin Perinatol* 39 (1):99-109. doi:10.1016/j.clp.2011.12.015
28. Mellado Pena MJ, Pineiro Perez R, Medina Claros AF, Ceci A (2012) [Use, implementation and impact of the TEDDY network in Europe]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria* 36 (2):109-110. doi:10.1016/j.farma.2011.01.004
29. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*.
30. Neubert A WI, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C, Knibbe CAJ, Sturkenboom MCJM, GhalebMA, Ceci A (2008) Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Research* (58):58:316-322
31. Thomson Micromedex database (2013) Thomson Reuters. <http://www.thomsonhc.com/hcs/libraria>. Accessed October 2013
32. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL (2008) Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*, vol 11.
33. SBP (2014) *Neonatologia*. http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=3678&tipo_detalhe=s. Accessed 22 Feb 2014 2014
34. SESDF (2013) <http://www.saude.df.gov.br/sobre-a-secretaria/hospitais-e-regionais/264-regional-de-saude-da-asa-sul.html>.
35. Souza A, Jr., Santos D, Fonseca S, Medeiros M, Batista L, Turner M, Coelho H (2014) Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *European journal of pediatrics*. doi:10.1007/s00431-014-2272-z

36. Subhedar NV, Shaw NJ (2003) Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* (3):CD001242. doi:10.1002/14651858.CD001242
37. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V, Liomba G, Nkhoma C, Miotti PG, Hoover DR (2003) Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 362 (9391):1171-1177. doi:10.1016/S0140-6736(03)14538-2
38. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, Messina F, Paludetto R, Canani RB (2012) Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 129 (1):e40-45. doi:10.1542/peds.2011-0796
39. Thomson (2011) Neofax[®] 2011. 24th edn. PHYSICIANS DESK REFERENCE INC (PDR), North Caroline
40. Warriar I, Du W, Natarajan G, Salari V, Aranda J (2006) Patterns of Drug Utilization in a Neonatal Intensive Care Unit. *J. Clin. Pharmacol.*
41. WHO (2010) Anatomical-Therapeutical-Chemical (ATC) Classification—Index and Guidelines. <http://www.who.int/classifications/atcddd/en>. Accessed 10 July 2013
42. WHO (2014) Maternal, newborn, child and adolescent health. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/en/. Accessed 22 Feb 2014 2014

ANEXO A – PARECER CEP/SESDF/Nº021/2012



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER Nº 021/2012

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 637/2011 – AVALIAÇÃO DO USO DE
MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE NEFROTÓXICOS EM NEONATOS EM
UM HOSPITAL REFERÊNCIA NO ATENDIMENTO NEONATAL DO DISTRITO
FEDERAL.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial),
Ciências da Saúde.


Validade do Parecer: 23/01/2014

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as
diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres
humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de
Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após
apreciação ética, manifesta-se pela APROVAÇÃO DO PROJETO.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as
responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS,
inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. Ressaltamos a
necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de
eventos adversos quando pertinentes no prazo de 1 (um) ano a contar da
presente data (item II.13 da Resolução 196/96 CNS/MS).

Brasília, 23 de janeiro de 2012.

Atenciosamente,


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone/Fax: 3325-4955 – e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br
SMHN – Q. 501 – Bloco "A" – Brasília – DF – CEP.: 70.710-907
BRASÍLIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

