



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**HALINE TEREZA MATIAS DE LIMA COSTA**

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

**Orientador:** Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira

**Co-orientador:** Prof. Dr. Rand Randall Martins

NATAL-RN

2017

**HALINE TEREZA MATIAS DE LIMA COSTA**

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira

**Co-orientador:** Prof. Dr. Rand Randall Martins

NATAL-RN

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN  
Sistema de Bibliotecas - SISBI  
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Costa, Haline Tereza Matias de Lima.

Utilização de medicamentos off-label e não licenciados em terapia intensiva neonatal / Haline Tereza Matias de Lima Costa. - Natal, 2017.  
133f.: il.

Dissertação (Mestrado)-Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Manuel Gouveia de Oliveira.  
Coorientador: Prof. Dr. Rand Randall Martins.

1. Utilização de medicamentos - Dissertação. 2. Interação medicamentosa - Dissertação. 3. Unidade de Terapia Intensiva - Dissertação. 4. Uso off-label - Dissertação. 5. Neonato - Dissertação. I. Oliveira, Antonio Manuel Gouveia de. II. Martins, Rand Randall. III. Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 615.011-053.31

Haline Tereza Matias de Lima Costa

**UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO  
LICENCIADOS EM TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

**Banca Examinadora:**



---

Prof. Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira  
Presidente – UFRN



---

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos  
Examinador Externo – UFRB



---

Profa. Dra. Maria da Conceição de Mesquita Cornetta  
Examinador Interno – UFRN

Natal, 30 de Junho de 2017

NATAL / RN  
2017

*Dedico este trabalho aos meus amados pais, Leyne e Eduardo*

*Ao meu amado marido*

*Aos pequenos neonatos.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família por todo amor, apoio e compreensão nos muitos momentos de ausência;

Ao meu orientador, Antonio Oliveira, e co-orientador, Rand Martins, pela confiança, paciência ao longo desses anos e por acreditarem desde o princípio que este trabalho seria possível. A vocês, muito obrigada;

À amiga Tatiana Xavier pelos ensinamentos clínicos, carinho e palavras de incentivo;

À Maternidade Escola Januário Cicco, em especial ao Serviço de Farmácia, pela imensa contribuição na minha formação profissional no âmbito materno-infantil, especialmente, na neonatologia;

Aos colegas de profissão do Hospital Unimed Natal pela compreensão e parceria ao longo dos dois de desenvolvimento deste trabalho;

Ao meu amado marido, Kayo Oliveira, pela exemplar paciência e compreensão durante esse árduo período;

Ao pequeno ser em meu ventre que vem despertando o melhor de mim.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”

(Simone de Beauvoir)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Diversos estudos têm mostrado que um número significativo de medicamentos prescritos a pacientes pediátricos são *off-label* ou não licenciados, mas existe pouca informação sobre o uso destes medicamentos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), assim como estudos sobre fatores de risco para potenciais interações medicamento-medicamento (IMM). **OBJETIVO:** Identificar a prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados utilizados em recém-nascidos (RN) hospitalizados em UTIN, além de avaliar frequência de IMM e seus fatores de risco. **METODOLOGIA:** Coorte prospectiva, no qual foram incluídos neonatos admitidos consecutivamente na UTIN da Maternidade Escola Januário Cicco com pelo menos um medicamento prescrito e tempo de internação superior a 24 horas. Dados clínicos e farmacoterapêuticos dos neonatos foram coletados durante toda a internação, sendo a classificação dos medicamentos em *off-label* e não licenciados realizada de acordo com critérios da *Food and Drug Administration* através da base *DrugDex-Micromedex*<sup>®</sup>, a qual também foi utilizada na classificação das IMM, cujos fatores de risco foram identificados por regressão logística. **RESULTADOS:** Entre agosto de 2015 e agosto de 2016 foram analisados 17421 itens medicamentosos em 3935 prescrições de 220 neonatos, dos quais 96,4% foram expostos a medicamentos *off-label* e 66,8% a não licenciados. Mais de 70% dos prematuros e RN com menos de 2000g foram submetidos à farmacoterapia com medicamentos *off-label* e mais de 50% aos não licenciados. Os anti-infecciosos para uso sistêmico foram o grupo farmacológico mais prescrito de forma *off-label*, sendo o fentanil ( $n=1358$ ) e a gentamicina ( $n=1197$ ) os medicamentos com maior prevalência de uso *off-label* para RN. A cafeína ( $n=1226$ ) foi o medicamento não licenciado mais prescrito, seguido pelos agentes cardiovasculares ( $n=648$ ) modificados pela enfermagem. Em 42,3% ( $n=1665$ ) das prescrições foram detectadas IMM, cujos fatores de risco para IMM importantes foram o número de medicamentos (OR 1,60,  $p<0,001$ ), parto cesáreo (OR 2,68,  $p=0,06$ ) e idade gestacional (OR 1,03,  $p=0,002$ ). **CONCLUSÕES:** RN em terapia intensiva é submetido à alta taxa de prescrição e exposição a medicamentos *off-label* e não licenciados, sendo os mais frequentes os anti-infecciosos de uso sistêmico e os medicamentos atuantes no sistema nervoso, e também uma elevada incidência de IMM, consistindo o número de medicamentos prescritos, parto cesáreo e a idade gestacional os principais fatores de risco para IMM.

**Unitermos:** Utilização de medicamentos. Interação medicamentosa. Unidade de terapia intensiva. Uso *off-label*. Neonato.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Several studies have shown that a significant number of drugs prescribed to pediatric patients are off-label or unlicensed, but there is little information about the use of these drugs in neonatal intensive care units (NICUs), as well as studies about risk factors for drug-drug interactions (DDI). **PURPOSE:** To evaluate the use of off-label and unlicensed drugs in a Brazilian NICU of a teaching maternity hospital specialized in high risk pregnancy, and the frequency of DDI and associated risk factors. **METHODS:** A prospective cohort study was conducted between August 2015 and August 2016. All newborns admitted consecutively in the NICU of the Maternity School Januário Cicco for over 24 hours and who had at least one medication prescribed were included. Demographic and clinical data were collected, as well as all medications prescribed during hospitalization. The classification of off-label and unlicensed drugs for the neonatal population according to the Food and Drug Administration criteria was done based on the DrugDex-Micromedex® database, which was also used for the classification of DDI. Logistic regression was used for the analysis of risk factors. **RESULTS:** A total of 17421 prescriptions items were analyzed in 3935 prescriptions of 220 newborns, of whom 96.4% were exposed to off-label medications and 66.8% to unlicensed drugs. More than 70% of premature and neonates with birth weight less than 2000g were submitted to off-label medicines and more than 50% to unlicensed. The anti-infectives for systemic use were the most prescribed off-label pharmacological group and the drugs most frequently classified as off-label for newborn were Fentanil ( $n= 1358$ ) and gentamicin ( $n= 1197$ ). Caffeine ( $n = 1226$ ) was the most prescribed unlicensed drug, followed by cardiovascular agents ( $n= 648$ ) modified by nursing. DDIs were found in 42,3% ( $n= 1665$ ) of prescriptions, with number of drugs (OR 1.60,  $p<0,001$ ), cesarean delivery (OR 2.68,  $p = 0,06$ ) and gestational age (OR 1.03,  $p = 0,002$ ) as risk factors for major DDI. **CONCLUSION:** Neonates in intensive care units have a high rate of prescriptions and exposure to off-label and unlicensed drugs, with antimicrobials for systemic use and drugs action on nervous system as the most frequently prescribed, as well as a high incidence of DDI, with number of medicines, cesarean delivery and gestational age being risk factors for major DDI.

**Keywords:** Drug utilization. Drug-drug interaction. Intensive care unit. Off-label use. Neonate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Fluxograma de classificação dos medicamentos em <i>off-label</i> e não licenciados em neonatos.....	32
FIGURA 2 – Risco* de IMM importante associado à prescrição de fentanil, amicacina e gentamicina.....	45

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em unidade de terapia intensiva neonatal.....	26
TABELA 2 - Uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em neonatologia no Brasil...	27
TABELA 3 – Classificação do RN quanto à idade gestacional de nascimento.....	31
TABELA 4 – Classificação do RN quanto ao peso de nascimento.....	31
TABELA 5 - Definição das IMM de acordo com a gravidade e documentação.....	33
TABELA 6 – Características da população do estudo.....	37
TABELA 7 - Características da amostra em relação à idade gestacional de nascimento.....	38
TABELA 8 – Características da amostra em relação ao peso de nascimento.....	39
TABELA 9 - Prescrições de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em neonatos hospitalizados em UTIN, de acordo com os critérios da FDA, por classes ATC.....	40
TABELA 10 - Relação entre o uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados e a idade gestacional de nascimento em neonatos hospitalizados em UTIN.....	40
TABELA 11 - Correlação do uso de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados e o peso de nascimento em neonatos hospitalizados em UTIN.....	41
TABELA 12 - Prescrições de medicamentos <i>off-label</i> e não licenciados em neonatos hospitalizados em UTIN de acordo com os critérios da FDA.....	41
TABELA 13 - Classificação dos medicamentos prescritos em neonatos hospitalizados em UTIN por categoria <i>off-label</i> , de acordo com os critérios da FDA classificados por classe ATC.....	42
TABELA 14 - Frequência de prescrições e interações medicamentosas em neonatos hospitalizados em UTIN.....	43
TABELA 15 - Principais pares de interações medicamento-medicamento em neonatos hospitalizados em UTIN.....	45
TABELA 16 - Análise univariada e regressão logística multivariada de fatores de risco para exposição neonatal a IMM importantes.....	46
TABELA 17 - Caracterização das principais potenciais IMM importantes.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CYP	Citocromo
DP	Desvio padrão
EBP	Extremo baixo peso
FDA	Food and Drug Administration
IGN	Idade gestacional de nascimento
IMM	Interações medicamento-medicamento
MEJC	Maternidade Escola Januário Cicco
OLNL	<i>Off-label</i> e não licenciado
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
RAM	Reação adversa a medicamentos
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
URM	Uso racional de medicamentos
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>17</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
4.1 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS INTRÍNSECOS DOS NEONATOS .....	18
4.2 ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA .....	19
4.3 O USO DE MEDICAMENTOS <i>OFF-LABEL</i> E NÃO LICENCIADOS EM NEONATOLOGIA.....	21
4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO .....	24
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>30</b>
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	30
5.2 LOCAL DE ESTUDO .....	30
5.3 COLETA DE DADOS.....	30
5.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS .....	30
<b>5.4.1 Variáveis clínicas .....</b>	<b>30</b>
<b>5.4.2 Variáveis farmacoterapêuticas.....</b>	<b>31</b>
5.5 CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS .....	31
5.6 ANÁLISE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO .....	32
5.7 AMOSTRA .....	34
5.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	34
5.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	35
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	36
6.2 FARMACOTERAPIA.....	36
6.3 USO DE MEDICAMENTOS <i>OFF-LABEL</i> E NÃO LICENCIADOS .....	37
6.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS .....	43
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>

<b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO <i>JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY</i> .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO B – REGRAS DO PERIÓDICO <i>JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY</i> .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO C – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO <i>EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY</i> .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO D – REGRAS DO PERIÓDICO <i>EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY</i> .....</b>	<b>118</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, avanços tecnológicos no cuidado em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) reduziram a mortalidade dos recém-nascidos (RN), mesmo em casos de prematuridade extrema e em complicações pós-parto (DU et al., 2006; FLOR-DE-LIMA et al., 2012; LAFORGIA et al., 2014; NEUBERT et al., 2010).

Na UTIN é comum a administração de múltiplos medicamentos, acarretando maior risco de reações adversas a medicamentos (RAM), erros de medicação e consequente comprometimento da segurança desses pacientes (DU et al., 2006; KRZYZANIAK; BAJOREK, 2016; JAIN, 2012; NEUBERT et al., 2010).

Apesar da necessidade de pesquisas sobre o tema, estudos sobre o uso de medicamentos em neonatologia são insuficientes. Ainda que haja incentivo de organizações internacionais, são muitos os fatores que contribuem para carência de ensaios clínicos com RN, tais como relutância dos pais em autorizar a participação; diversos condicionalismos de natureza ética no desenho dos ensaios; alto investimento e baixo retorno financeiro para as companhias farmacêuticas; dificuldades metodológicas, entre outros (CUZZOLIN, 2014; GIACOIA; TAYLOR-ZAPATA; ZAJICEK, 2012; PANDOLFINI; BONATI, 2005; WILLES et al., 2007). Diante disso, a maioria dos medicamentos utilizados em neonatologia não possuem dados que comprovem segurança e eficácia para uso em tal população e, assim, são classificados em *off-label* e não licenciados (DESSI et al., 2010; LAFORGIA et al., 2014; LASS et al., 2011; NEUBERT et al., 2010).

Considera-se um medicamento *off-label* aquele cuja prescrição diverge do que foi autorizado pelo órgão sanitário do país, seja em relação à idade, indicação, posologia ou via de administração (BLANCO-REINA et al., 2016; DESSI et al., 2010; DICK et al., 2003; SANTOS et al., 2008). Por sua vez, o termo não licenciado aplica-se a medicamentos sem registro, os contraindicados para uso neonatal, assim como os produzidos ou modificados no hospital, tal como preparo de solução a partir da pulverização de comprimidos (DESSI et al., 2010; DICK et al., 2003; OGUZ et al., 2012; SANTOS et al., 2008).

A prescrição de um medicamento *off-label* ou não licenciado não é ilegal, mas um procedimento de risco devido à ausência de ensaios clínicos randomizados com participante RN (CUZZOLIN et al., 2003; CUZZOLIN, 2014). A utilização de agentes terapêuticos com um conhecimento insuficiente de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos em neonatos, ou do seu perfil de toxicidade neste grupo etário, pode resultar em efeitos indesejáveis, a curto ou longo prazo. Os efeitos a curto prazo podem incluir, falha terapêutica ou um maior risco de

toxicidade em consequência de variações de dose (DELL'AERA et al., 2007). Um aumento do risco de erros de medicação e de RAM inesperadas associado à prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados tem sido relatado (CONROY, 2011; DELL'AERA et al., 2007; KRZYZANIAK; BAJOREK, 2016; O'DONNELL et al., 2002). Ambos os riscos são maiores em RN devido à sua imaturidade fisiológica, sendo maior em RN admitidos em UTIN em razão da frequente polifarmacoterapia, da maior gravidade das doenças na maioria dos prematuros imaturos e do baixo peso ao nascer (ALLEGAERT; VAN DE ANKER, 2014; DELL'AERA et al., 2007; DESSI et al., 2010; LAFORGIA et al., 2014; NEUBERT et al., 2010).

Além dos riscos do desenvolvimento de RAM e outros problemas relacionados a medicamentos envolvidos no uso dos medicamentos *off-label* e não licenciados em neonatologia, há ainda de ser avaliado em RN, a prevalência de interações medicamento-medicamento (IMM), as quais são uma das consequências da polifarmacoterapia e já descrita na população pediátrica de forma geral (DAÍ et al., 2016; ESPINOSA et al., 2014; FEINSTEIN et al., 2015; ISMAIL et al., 2017), embora apenas um trabalho envolvendo neonatos não hospitalizados se destaque na literatura (YEH et al., 2014), bem como fatores de risco para IMM clinicamente significativas.

A avaliação das IMM em neonatos é particularmente relevante, haja vista que os principais mecanismos envolvidos são de ordem farmacocinética e farmacodinâmica, processos imaturos nos primeiros 28 dias de vida, podendo a ação resultante dessas IMM influenciar de forma impactante nos desfechos clínicos dos pacientes neonatais.

A finalidade deste estudo foi realizar uma avaliação formal do grau de exposição de neonatos a medicamentos *off-label* e não licenciados (OLNL), assim como a potenciais IMM. Identificar ainda áreas críticas da farmacoterapia neonatal que necessitam de investimento, destacar campos de atuação para o profissional farmacêutico e, assim, desenvolver ações promotoras do Uso Racional de Medicamentos (URM) em unidades neonatais, especialmente UTIN.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em recém-nascidos hospitalizados em UTIN.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estratificar o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em RN admitidos em UTIN de acordo com a idade gestacional e peso ao nascimento;
- Determinar a frequência da prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados em UTIN;
- Determinar a frequência de exposição dos neonatos a medicamentos *off-label* e não licenciados em UTIN;
- Descrever os princípios ativos utilizados de forma *off-label* e não licenciados em UTIN;
- Descrever as indicações de usos de medicamentos *off-label* e não licenciados;
- Avaliar a frequência de potenciais IMM e fatores de risco para IMM em neonatos hospitalizados em UTIN.

### 3 JUSTIFICATIVA

O uso inadequado de medicamentos é um problema de saúde pública de prevalência mundial. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou usados de forma imprópria, onerando os gastos hospitalares em 15% a 20% para lidar com as complicações do mau uso (WHO, 2002). Diante disso, é fundamental que haja ações promovendo o URM, situação na qual os pacientes recebem os medicamentos apropriados às suas condições clínicas, na dose correta, por um período de tempo adequado, e ao menor custo para o paciente e para a comunidade (WHO, 1985).

A literatura relata que medicamentos *off-label* e não licenciados são mais extensamente utilizados em terapia intensiva neonatal, com prevalências de até 90% e com poucas evidências científicas que comprovem a segurança e eficácia desses agentes terapêuticos na população neonatal (CARVALHO et al., 2003; DELL'AERA et al., 2007; DI PAOLO et al., 2006; HSIEN et al., 2008; LASS et al., 2011; PANDOLFINI; BONATI, 2005).

A grande maioria dos estudos sobre o tema é executada em países desenvolvidos. No Brasil, as pesquisas são escassas e poucas são as que avaliam a prevalência de uso desses medicamentos em unidades de terapia intensiva neonatal (CARVALHO et al., 2003; GONÇALVES et al., 2015). A literatura atual caracteriza-se metodologicamente por curto tempo de coleta, amostras de pequena dimensão, e pouco detalhamento sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados nas diferentes condições clínicas.

Embora já seja reportado na literatura o perfil de IMM, assim como seus fatores de risco em diferentes estágios de vida e situações clínicas, inclusive na pediatria, pouco se sabe sobre tal consequência do uso de múltiplos fármacos em neonatos, pacientes de vulnerabilidade significativa que tem como aliado na sobrevida, os medicamentos.

O conhecimento das práticas de uso de medicamentos e suas consequências poderão fornecer ao profissional farmacêutico, componente da equipe multiprofissional, embasamento para o URM através da participação na construção de protocolos terapêuticos, da seleção apropriada de fármacos em relação aos seus efeitos adversos, da seleção de apresentação adequada para neonatologia e, também, o monitoramento da prescrição (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001).

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS INTRÍNSECOS DOS NEONATOS

Durante o período neonatal há uma série de mudanças no desenvolvimento do RN que afetam de forma significativa a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, modificando as características das afecções e predispondo os pacientes a variações de doses (ALLEGAERT; VAN DEN ANKER, 2014; GIACOIA et al., 2012; TAYMAN et al., 2011).

O pH gástrico ao nascer é alcalino, passando a ácido nas primeiras 24-48 horas de vida, aumentando assim a biodisponibilidade de fármacos básicos e reduzindo a dos ácidos fracos, quando administrados por via oral (ALCORN; MCNAMARA, 2003). Os RN e lactentes possuem uma maior imaturidade da função biliar que pode afetar a absorção de fármacos lipossolúveis (ALCORN; MCNAMARA, 2003; SAAVEDRA et al., 2008). O tempo de esvaziamento gástrico no RN é prolongado e a área da superfície intestinal reduzida, com conseqüente diminuição da taxa de absorção e aumento da biodisponibilidade do fármaco devido à sua retenção no intestino delgado (ALCORN; MCNAMARA, 2003; TAYMAN et al., 2011).

A água constitui em torno de 80% do peso da criança ao nascer e a gordura corporal cerca de 15%. RN pré-termo (RNPT) extremos podem apresentar menos de 1% de gordura corporal. Tais características da composição corporal proporcionam maior volume de distribuição para fármacos hidrossolúveis, ao passo que moléculas lipossolúveis tendem a se concentrar em compartimentos devido ao baixo volume de distribuição (ALCORN; MCNAMARA, 2003; BATCHELOR; MARRIOT, 2013; TAYMAN et al., 2011).

Além da composição corporal, a concentração de proteínas plasmáticas influencia na distribuição dos fármacos de forma significativa no período neonatal, visto que os RN apresentam baixa concentração de albumina e de alfa-1-glicoproteína ácida, implicando, respectivamente, no aumento da fração livre de fármacos ácidos e básicos para os tecidos, o que pode levar a efeitos indesejáveis (ALCORN; MCNAMARA, 2003; EHRNEBO et al., 1971; RAKHMANINA; ANKER, 2006; TAYMAN et al., 2011; WINDORFER et al., 1974).

Em relação ao metabolismo, o neonato apresenta um sistema enzimático hepático imaturo, cuja atividade do citocromo P-450 (CYP) é em torno de 70% menor que a encontrada em adultos. Ao nascer predomina a isoforma CYP3A7, a qual tem sua atividade

diminuída nas primeiras quatro semanas de vida do RN e, concomitantemente, o CYP3A4 se torna majoritário (ALCORN; MACNAMARA, 2003; ALLEGAERT et al., 2008; TAYMAN et al., 2011). Além do CYP3A4, as isoformas CYP1A2 e CYP2D6 têm suas atividades enzimáticas aumentadas de acordo com a idade da criança, o que pode comprometer o processo de biotransformação de fase I no período neonatal (ALCORN; MACNAMARA, 2003; ALLEGAERT et al., 2008; TAYMAN et al., 2011). As reações de conjugação ou de fase II - acetilação, glucuronidação, conjugação com glutatona e sulfatação - são ineficientes em RN e podem desempenhar um papel importante na redução da sua capacidade de eliminar xenobióticos (ALCORN; MACNAMARA, 2003; ALLEGAERT et al., 2008; GIACOIA; TAYLOR-ZAPATA; ZAJICEK, 2012; TAYMAN et al., 2011).

Semelhante à função hepática, os neonatos possuem um sistema renal imaturo, o qual pode comprometer a remoção de fármacos e seus metabólitos do organismo, visto que, embora a nefrogênese seja concluída na 34ª semana de gestação, seu amadurecimento completo apenas ocorrerá na infância (BARTELINK et al., 2006; O'HARA et al., 2015; TAYMAN et al., 2011).

A taxa de filtração glomerular (TFG) no período neonatal varia de acordo com a idade gestacional de nascimento (IGN) e ascende de forma considerável nas primeiras duas semanas de vida (BATCHELOR; MARRIOT, 2013; KEARNS et al., 2003; TAYMAN et al., 2011; RAKHMANINA; VAN DEN ANKER, 2006). Assim como a TFG, a secreção e a reabsorção tubulares estão reduzidas ao nascimento. A secreção tubular atinge a capacidade equivalente a do adulto no primeiro ano de vida, enquanto que a reabsorção tubular completa seu desenvolvimento e amadurecimento na adolescência (ALCORN et al., 2006; KEARNS et al., 2003; TAYMAN et al., 2011; RAKHMANINA; VAN DEN ANKER, 2006).

Além dos fatores supracitados, a função renal dos neonatos pode ser afetada por características intrínsecas de doença, polimorfismos genéticos, co-medicação ou restrição do crescimento intrauterino (CUZZOLIN et al., 2006; GEORGE et al., 2011)

#### 4.2 ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA

A autorização de venda de um novo medicamento no comércio é precedida pela avaliação rigorosa de dados que comprovem sua segurança, eficácia e qualidade às agências governamentais. Tal processo foi implantado após a ocorrência de danos catastróficos causados pelo uso de medicamentos insuficientemente avaliados, como os casos de focomelia causados pela talidomida (CARVALHO, 2016; COHEN et al., 2007; CORNY et al., 2015; DELL'AERA et al., 2007).

Os estudos pré-comercialização dividem-se em pré-clínicos, caracterizados pelo emprego de animais para avaliação da segurança da nova molécula, e clínicos, os quais apresentam particularidades quando realizados em crianças, embora sejam pautados nos mesmos princípios éticos das pesquisas clínicas envolvendo adultos (CARVALHO, 2016; JOSEPH; CRAIG; CALDWELL, 2013; RIEDER, HAWCUTT, 2016).

Os estudos clínicos são subdivididos em três fases. Na fase I, a participação de crianças é rara e mais aceitável quando essas são portadoras de doenças graves sem tratamento comprovado ou em casos de insucesso da terapia convencional, evita-se a exposição a novos medicamentos sem a delimitação de potenciais danos em crianças sadias (ALESKA; KOREN, 2002; RIEDER; HAWCUTT, 2016; ROTH-CLINE; NELSON, 2015).

A fase II, por sua vez, avalia a segurança e a eficácia da nova molécula e normalmente corresponde ao primeiro degrau para a maioria dos fármacos que estão em fase inicial de estudo na população pediátrica. Avanços na regulamentação dos países estão incentivando estudos de fase II, visto que há uma protelação dos ensaios quando realizados em crianças para a fase III, o que retarda o acesso delas aos medicamentos potencialmente benéficos, embora a intenção seja protegê-las de dispensáveis danos (JOSEPH; CRAIG; CALDWELL, 2013; RIEDER; HAWCUTT, 2016).

Já a terceira fase, avalia a segurança e a eficácia do medicamento através de ensaios clínicos randomizados, comparando o novo fármaco a terapias de referência ou placebo (HENSCHER; ROTHENBERGER; BOOS, 2010; RIEDER; HAWCUTT, 2016). Estudos de fase III em pediatria têm sido realizados mais frequentemente com antimicrobianos, embora esteja aumentando os testes com outras classes de medicamentos (RIEDER; HAWCUTT, 2016).

Após o lançamento no mercado, a nova molécula é submetida ainda a estudos de Fase IV ou farmacovigilância, a qual tem por objetivo avaliar as reações adversas a longo prazo, sendo incomum a participação de crianças (CHOONARA, 2013; JOSEPH et al., 2013).

Considerando o perigo que é a prescrição de medicamentos com poucas informações sobre o seu uso em pediatria, órgãos internacionais, principalmente norte americanos, têm incentivado a participação de crianças em ensaios clínicos (TURNER et al., 2014). Os primeiros incentivos americanos, através da *Food and Drug Administration* (FDA), para pesquisas clínicas com crianças datam da década de 90 do século XX quando houve a criação da *Pediatric Pharmacology Research Units*. Logo em seguida legalizou-se a FDA *Modernization Act*, a qual incentivou a indústria farmacêutica por meio da extensão da patente em mais seis meses. Logo após sua expiração em 2002, a *Best Pharmaceuticals for*

*Children Act* surgiu para priorizar os medicamentos que necessitavam de estudos adicionais para uso em pediatria. Em 2003, com promulgação da *Pediatric Research Equity Act* (PREA), tornou-se exigência estudos em pediatria para os fármacos para os quais a indústria farmacêutica esteja buscando aprovação em adultos (FDA, 1997; FDA, 2016; TURNER et al., 2014).

As ações governamentais contribuíram para o aumento de medicamentos com informações sobre uso em pediatria, visto que no ano de 1999 apenas 20% dos produtos farmacêuticos continham informações pediátricas, enquanto que no período entre 2002 e 2008 o índice ultrapassou o dobro, 41% (TURNER et al., 2014).

Embora tenha havido avanços consideráveis na pesquisa clínica pediátrica e o uso de medicamentos seja uma prática diária no âmbito da neonatologia, principalmente em ambiente de terapia intensiva, a participação de RN em ensaios clínicos é ainda mais infrequente quando comparada à pediatria de forma geral. Os motivos para isso estão relacionados a questões éticas, dificuldade no recrutamento de participantes, amostras biológicas em pouca quantidade e carência de conhecimentos prévios sobre farmacocinética e farmacodinâmica dessa população, além do baixo retorno financeiro para as companhias farmacêuticas (GIACOIA; TAYLOR-ZAPATA; ZAJICEK, 2012; WILLES et al., 2013).

Devido às dificuldades acima expostas, a extrapolação para RN de dados de pesquisas desenvolvidas em adultos ou crianças é muito frequente configurando, assim, a prática da prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados em neonatologia (ALLEGAERT; VAN DER ANKER, 2014; BLANCO-REINA et al., 2016; JOSEPH et al., 2013). Por isso, o uso de medicamentos cuja segurança e eficácia não foram testadas em RN é preocupante, uma vez que a literatura reporta alguns exemplos de eventos adversos sérios, tais como *kernicterus* com o uso de sulfonamidas, *Grey Baby Syndrome* provocado pelo cloranfenicol, hiperbilirrubinemia com novobiocina, sepse neonatal e enterocolite necrotizante desencadeadas pelo uso de vitamina E (JOHNSON et al., 1985; KUMAR et al., 2008; ROBERTSON, 2003).

#### 4.3 O USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM NEONATOLOGIA

O uso de medicamentos *off-label* e não licenciados tem sido uma prática mundial devido aos diversos fatores já reportados e estudos de utilização de medicamentos têm sido desenhados majoritariamente em países desenvolvidos (Tabela 1).

Em 2010, Neubert et al. realizaram durante 11 meses um estudo prospectivo em uma UTIN de um hospital universitário pediátrico alemão. Nesse estudo, 1978 itens medicamentosos foram prescritos, 34% das prescrições continham medicamentos *off-label* ou não licenciados, os quais foram analisados apenas em relação ao uso em neonatos, não tendo sido feita a avaliação quanto à dose, indicação, posologia, frequência e via de administração, ou contraindicações. Os autores identificaram que 69,9% de todos os pacientes (183 neonatos) e 100% dos prematuros extremos receberam pelo menos um desses medicamentos prescritos com número médio de 4 e 9, respectivamente.

Na Estônia, Lass et al. (2011) avaliaram em 2008 e 2009 – no decorrer de seis meses – o tratamento medicamentoso de 490 neonatos admitidos na UTIN de dois hospitais terciários estonianos. Em tal estudo, 1981 prescrições foram analisadas, das quais 87% apresentaram medicamentos *off-label* e/ou não licenciados. Além disso, 100% dos prematuros e 97% dos RN a termo tiveram pelo menos uma prescrição incluindo medicamentos *off-label* e/ou não licenciados.

Um estudo retrospectivo desenvolvido a partir da análise do banco de dados de 305 UTINs norte-americanas demonstrou que apenas 35% dos medicamentos prescritos estavam aprovados pelo FDA para uso em RN e apenas dois (famotidina e linezolida) mudaram o *status* de licenciamento para neonatos no período de 1997-2010. (HSIEH et al., 2014).

Dois estudos italianos multicêntricos foram desenvolvidos nos últimos cinco anos. O primeiro, com duração de 30 dias, envolveu oito UTINs do sul italiano e apenas 126 neonatos. Aproximadamente 47% das prescrições apresentaram algum medicamento *off-label* para idade, dose ou via de administração e 11% continham não licenciados, sendo furosemida e cafeína os medicamentos *off-label* e não licenciados mais prescritos, respectivamente (LAFORGIA et al., 2014). O segundo estudo italiano desenvolvido em 36 UTINs italianas incluiu 220 RN e 720 prescrições analisadas, das quais 73,5% apresentaram medicamentos *off-label* ou não licenciados. Em 100% das prescrições os medicamentos fluconazol, fentanil e ranitidina foram considerados *off-label* para a idade, enquanto que o ácido fólico em 100% das prescrições foi classificado como não licenciados por ser uma preparação galênica (CUZZOLIN; AGOSTINO, 2016).

Através da análise retrospectiva de 1011 itens prescritos a 218 RNs admitidos na UTIN de um hospital universitário português, constatou-se que 69,7% dos neonatos receberam pelo menos um medicamento *off-label* ou não licenciado, dos quais 72,3% foram RNPT e 67,7% a termo (SILVA et al., 2015).

A fim de comparar o *status* de licenciamento de medicamentos utilizados na pediatria entre os anos de 2001 e 2011 em um hospital universitário finlandês, Lindell-Osuagwu et al. (2014) avaliaram, durante duas semanas, prescrições de pacientes com menos de 18 anos. Houve um aumento significativo na proporção de pacientes submetidos a medicamentos *off-label* ou não licenciados visto que, em 2011, 79% foram expostos enquanto que, em 2001, foram 58%. Os pacientes neonatais receberam mais medicamentos *off-label* ou não licenciados em 2011 do que em 2001.

Na França, um estudo desenvolvido em duas UTINs envolveu 910 pacientes, dos quais 94,8% foram expostos a medicamentos *off-label* ou não licenciados. A análise multivariada mostrou que os pretermos com idade entre 28-31 semanas parecem ter o risco aumentado em 10 vezes para exposição a tais medicamentos quando comparados aos pretermos com idade entre 32 e 36 semanas. Das 8891 prescrições analisadas, 5,2% foram classificadas como não licenciadas e 59,5% *off-label* (RIOU et al., 2014).

Estudos desenvolvidos ainda na Espanha e Malásia avaliaram o padrão de prescrição para neonatos e crianças internadas em UTIN e unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e mostraram que os RNs foram expostos a um maior número de medicamentos do que os pacientes pediátricos, bem como apresentaram uma maior exposição a medicamentos *off-label*/não licenciados (BLANCO-REINA et al., 2015; LEE et al., 2013).

No Brasil, poucos são os trabalhos relacionados à pediatria com ênfase em uso *off-label* e medicamentos não licenciados. Pode-se destacar o trabalho realizado por Santos et al. (2008), desenvolvido em uma enfermaria pediátrica de um hospital em Fortaleza durante cinco meses, o qual mostrou que ao todo, 82,6% das crianças do estudo receberam pelo menos um medicamento não licenciado ou *off-label*, tendo 17% recebido ambos.

Em 2011, Carvalho et al. (2012) acompanharam durante seis semanas a farmacoterapia de 61 neonatos internados na UTIN do Hospital de Clínicas do Rio Grande do Sul até completarem 31 dias de vida e registraram 318 itens prescritos, dos quais 7,5% foram prescritos de forma não licenciada e 27,7% *off-label*. Na mesma região do Brasil, Tramontina et al. (2012) avaliaram o uso de medicamentos durante quatro meses em diversos setores, incluindo enfermarias pediátricas e UTIN. Nesse trabalho, os neonatos participantes corresponderam a 6,4% da amostra total (109 pacientes), sendo prescritos 16% dos medicamentos *off-label* ou não licenciada para essa faixa etária .

No sudeste brasileiro, estudo desenvolvido em uma UTIP avaliou no período de oito meses 1.054 itens de prescrições de 73 crianças e demonstrou a prevalência de 23,4% e 12,6% para medicamentos de uso *off-label* e não licenciados, respectivamente (FERREIRA et al.,



2012). Mais recentemente, Gonçalves e Heineck (2016) estudaram, de forma retrospectiva, a frequência de prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados em crianças de até 12 anos atendidas na atenção primária de um município da região metropolitana de Porto Alegre e observaram que 31,7% das prescrições eram *off-label*.

No âmbito da terapia intensiva neonatal, Gonçalves et al. (2015) acompanharam, no período de janeiro a junho de 2012, 187 RN, dos quais 157 foram submetidos a tratamento medicamentoso. Em tal estudo, as bulas de 127 medicamentos diferentes foram analisadas quanto às informações sobre uso em pediatria e neonatologia e observou-se que apenas 20,5% dos medicamentos apresentaram informação quanto ao uso em RN.

Na região nordeste, um estudo retrospectivo da farmacoterapia de 192 neonatos demonstrou que 91,5% dos neonatos foram expostos a medicamentos *off-label*, tendo os RNPT extremos maior frequência de prescrição. De forma geral, Souza et al. (2016) avaliaram 1725 itens prescritos, dos quais aproximadamente 80% foram considerados *off-label* e 2,2% não licenciados.

Do acima exposto sobressai a insuficiência da informação sobre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em terapia intensiva neonatal. De um modo geral, os estudos publicados até agora apresentam curto tempo de coleta de dados, baseiam-se em amostras de pequena dimensão, não detalham o uso medicamentos *off-label* e não licenciados nas diferentes idades gestacionais de nascimento e nos diferentes escalões de peso ao nascer e restringem a análise do uso apenas em um quesito.

Adicionalmente, é notório que os estudos de utilização abordando o uso desses medicamentos em neonatos estão sendo desenvolvidos majoritariamente no exterior (Tabela 1). De modo geral, no Brasil os estudos de utilização com abordagem específica em neonatologia ainda são escassos, podendo ainda esse assunto ser tratado em pesquisas que avaliam o uso de medicamentos na pediatria como um todo (Tabela 2).

#### 4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Como consequência da polifarmácia surge as IMM, as quais podem ser definidas como aumento ou diminuição no efeito clínico de um medicamento ocasionado por outro agente terapêutico, o que pode levar a desfechos clínicos desfavoráveis devido a falha terapêutica ou intoxicação (AHN et al., 2014; FEINSTEIN et al., 2015; PATERNO et al., 2009; REIMCHE et al., 2011). As IMM comumente são classificadas de acordo com o mecanismo de ação, podendo ser do tipo farmacocinética ou farmacodinâmica. As IMM do tipo farmacocinética ocorrem quando um fármaco altera alguma etapa do processo

farmacocinético, seja a absorção gastrointestinal, a distribuição, o metabolismo hepático, seja a excreção de outro fármaco, enquanto que as IMM de ordem farmacodinâmica modificam o mecanismo de ação de um medicamento por meio de antagonismo, sinergismo ou adição (YEH et al., 2014; MURTAZA et al., 2016).

Estudos sobre IMM têm sido conduzidos em diferentes cenários, tais como terapia intensiva adulta, cardiologia, neurologia, oncologia pediátrica, pediatria geral (ESPINOSA et al., 2014; FEINSTEIN et al., 2015; RATHORE et al., 2014; UIJTENDAAL et al., 2014).

Tabela 1 – Uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva neonatal.

<b>Autor; País</b>	<b>Desenho</b>	<b>Duração</b>	<b>Neonatos</b>	<b>Prescrições</b>	<b>% Exposição</b>	<b>Observação</b>
O'Donnel et al. (2002); Austrália	Prospectivo	10 semanas	101	1442	80%	***
Dell'Aera et al. (2007); Itália	Prospectivo	8 semanas	34	176	Não relata	Piloto
Neubert et al. (2010); Alemanha	Prospectivo	11 meses	183	1978	69%	Restrição à idade
Lass et al. (2011); Estônia	Prospectivo	6 meses	490	1981	69%	Restrição à idade
Oguz et al. (2012); Turquia	Prospectivo	1 dia	464	1315	62,3%	Multicêntrico
Lee et al. (2013); Malásia	Prospectivo	8 semanas	86	682	90,7%; 45,3%	Diversos setores
Laforgia et al. (2014); Itália	Prospectivo	1 mês	126	483	Não relata	Multicêntrico
Cuzzolin; Agostino (2016)	Prospectivo	1 dia	220	720	87,7%	Multicêntrico

Tabela 2 – Uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em neonatologia no Brasil.

<b>Autor</b>	<b>Desenho</b>	<b>Duração</b>	<b>Neonatos</b>	<b>Prescrições</b>	<b>% Exposição</b>	<b>Observação</b>
Carvalho et al. (2012)	Prospectivo	6 semanas	61	318	78,7%	FDA
Tramontina et al. (2013)	Prospectivo	4 meses	7	Não relata	Não relata	Estudo desenvolvido em diversos setores hospitalares
Gonçalves et al. (2015)	Prospectivo	5 meses	157	1187	Não relata	Informações nas bulas quanto ao uso em RN.
Souza Jr et al. (2016)	Retrospectivo	6 meses	192	3290	99,5%	Excipientes

Espinosa et al. (2014) analisaram durante 12 semanas IMM em pacientes pediátricos oncológicos, avaliando também os fatores de risco para IMM clinicamente relevantes nessas crianças. A análise utilizando a base de dados *Micromedex*® mostrou que 85 prescrições médicas continham 257 potenciais IMM, das quais 80,5% foram consideradas clinicamente relevantes. A análise univariada mostrou como fatores de risco para IMM clinicamente importantes o sexo masculino, doença hematológica, admissão na urgência e número de medicamentos. Já a análise multivariada considerou como fator de risco para tais IMM, além do sexo masculino e doença hematológica, o número de medicamentos antineoplásicos (ESPINOSA et al., 2014).

Em um estudo retrospectivo multicêntrico que envolveu hospitais pediátricos norte-americanos com pacientes menores de 21 anos, foi observado que quase 50% dos pacientes tiveram uma ou mais IMM, das quais 41% foram consideradas importantes e 5% contraindicadas. Como fatores de risco para potenciais IMM foram encontrados maior idade, tempo de hospitalização prolongado e condições crônicas complexas, cujo risco aumenta em 2.5 vezes em crianças com mais de três condições crônicas complexas quando comparado às que não apresentam nenhuma. A IMM contraindicada mais prescrita foi entre ibuprofeno e cetorolaco, a qual pode ocasionar eventos adversos gastrointestinais, já a IMM importante mais avaliada foi entre fentanil e morfina, sendo o risco de depressão respiratória aumentado pela ação sinérgica (FEINSTEIN et al., 2015).

No âmbito da terapia intensiva, um estudo multicêntrico avaliou a epidemiologia da polifármacia e as potenciais IMM entre pacientes pediátricos internados, exceto neonatos, em hospitais infantis norte-americanos (DAI et al., 2016). Em tal trabalho, 54549 pacientes menores de 18 anos foram hospitalizados, sendo 75,2% ( $n= 41034$ ) expostos a mais de um milhão de potenciais IMM, cuja maioria foi considerada importante (51,1%) e apenas 0,8% contraindicadas. A classe dos opióides foi a mais envolvida em IMM, sendo responsável por 29,7% de todas as exposições a IMM. Já o benzodiazepínico midazolam (12,7%) foi o medicamento mais envolvido em IMM, seguido do fentanil (12,6%), morfina (11,2%) e furosemida (9,9%), respectivamente. Também foi observado que o risco de IMM aumentou com os dias de internação, número de medicamentos, cronicidade da condição clínica do paciente (DAI et al., 2016).

Mais recentemente, Ismail et al. (2017), avaliaram as potenciais IMM em uma UTIP do Paquistão. A média de idade dos pacientes pediátricos ( $n= 411$ ) foi de sete meses e a média de medicamentos por paciente igual a oito. Aproximadamente 60% das crianças foram expostas 990 potenciais IMM, das quais 37,8% foram classificadas como moderadas e 30,6% como importantes. Ainda nesse estudo, foi observado um aumento significativo das potenciais IMM importante com o aumento da idade, tempo de internação e número de medicamentos prescritos (ISMAIL et al., 2017).

No Brasil, alguns estudos sobre IMM em pediatria têm sido desenvolvidos, também em diferentes cenários. Em 2012, um estudo retrospectivo envolvendo 237 crianças menores de 13 anos, admitidas na clínica pediátrica de um hospital materno infantil, avaliou a ocorrência de IMM em três momentos distintos: na admissão, no meio da internação e na alta hospitalar. Ao todo foram detectadas 90 IMM em 53 pacientes, correspondendo a 12% das prescrições e 22,4% das crianças. A frequência de IMM na admissão hospitalar foi maior do

que a encontrada no meio e no fim da internação, sendo observada nos três momentos maior associação entre IMM e o número de medicamentos prescritos (PAIVA; MOURA, 2012).

Um estudo brasileiro analisou a frequência de IMM envolvendo medicamentos potencialmente perigosos (MPP) considerados essenciais para pediatria e durante o qual foi observado que 84% ( $n= 22$ ) dos MPP possuíram pelo menos uma IMM grave bem documentada na literatura. Os principais medicamentos envolvidos em IMM clinicamente relevantes foram digoxina, epinefrina, fenobarbital, furosemida, heparina, lidocaína e propranolol (OLIVEIRA; LIMA-DELLMORA, 2013).

No Ceará, Azevedo et al. (2014) estudaram potenciais IMM em pacientes pediátricos do ambulatório de neurologia e observaram que, de 90 receituários, 76,7% continham IMM (total de 38 tipos). Entre os medicamentos da neurologia, a IMM entre carbamazepina e fenobarbital foi a mais encontrada, enquanto que a IMM entre ácido fólico e fenobarbital foi a mais observada entre os medicamentos do sistema nervoso e outras classes ATC.

Apesar dos estudos pediátricos envolvendo IMM, há também escassez de pesquisas com menores de 28 dias de vida que abordem tal tema. Pode-se destacar o estudo de Yeh e colaboradores (2014), os quais avaliaram a quantidade, tipo e informações relacionadas a IMM em prescrições de neonatos e lactentes não hospitalizados de Taiwan. Nesse estudo retrospectivo, 3,53% das prescrições para o grupo estudado tiveram potencial IMM, das quais apenas 5% do total ( $n= 31481$ ) foram consideradas clinicamente relevantes e estimaram que em cada três pacientes, um teve IMM. A IMM de relevância clínica mais prescrita foi entre furosemida e digoxina (20,14%), a qual pode predispor a intoxicação digitalica por meio de distúrbio eletrolítico. A segunda IMM de importância clínica envolveu a cisaprida (com furosemida e eritromicina), a qual pode desencadear prolongamento do intervalo QT (YEH et al., 2014).

Interações medicamento-medimento podem ser particularmente preocupantes na neonatologia, devido às características fisiológicas particulares dos RN que podem alterar as ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos e predispor a eventos adversos indesejáveis, os quais podem ainda ser influenciados pela prática comum do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo observacional de coorte prospectivo.

### **5.2 LOCAL DE ESTUDO**

O estudo foi desenvolvido na UTIN da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), a qual faz parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). A instituição é a referência em gestação de alto risco, saúde da mulher e cirurgia ginecológica do Rio Grande do Norte. Contém 138 leitos, sendo 22 leitos na UTIN.

### **5.3 COLETA DE DADOS**

Durante um ano, de agosto de 2015 a agosto de 2016, foram realizadas visitas diariamente à UTIN da MEJC a fim de identificar os RN admitidos consecutivamente que tiveram pelo menos um medicamento prescrito e tempo de internação superior a 24 horas. Uma vez identificados os pacientes elegíveis, os responsáveis foram localizados para explicação sobre o tema, metodologia, assim como os riscos e benefícios implicados na participação de seu filho no estudo. Em caso de aprovação, os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em duas vias, uma para os pais e outra para os pesquisadores.

Todos os RN inclusos tiveram, diariamente até a alta, os dados de prescrição e prontuário coletados por uma farmacêutica especialista em terapia intensiva neonatal, a qual utilizou um formulário desenvolvido para este estudo (Apêndice A), baseado no formulário de acompanhamento farmacoterapêutico ao neonato do Serviço de Farmácia Clínica da MEJC.

### **5.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS**

#### **5.4.1 Variáveis clínicas**

Dados sobre a IGN, sexo, peso ao nascimento, diagnóstico de admissão na UTIN, desfecho (óbito ou RAM), e tempo de internamento foram coletados durante 12 meses.

A população do estudo foi classificada, conforme Neubert et al. (2010) quanto à IGN (Tabela 3), e conforme OMS quanto ao peso de nascimento (Tabela 4).

Tabela 3- Classificação do RN quanto à idade gestacional de nascimento.

<b>Idade gestacional</b>	<b>Classificação</b>
< 28 semanas	RNPT extremo
< 28 < 37 semanas	RNPT
≥ 37 semanas	RN a termo

Fonte: Neubert et al. (2011).

Tabela 4 - Classificação do RN quanto ao peso de nascimento.

<b>Peso</b>	<b>Classificação</b>
< 2500g	Baixo peso
< 1500g	Muito baixo peso
< 1000g	Extremo baixo peso

Fonte: OMS (1977).

#### 5.4.2 Variáveis farmacoterapêuticas

As variáveis descritivas relacionadas à farmacoterapia incluíram todos os medicamentos prescritos, tempo de utilização, classe terapêutica, indicações, forma farmacêutica e via de administração de cada medicamento.

Os seguintes produtos medicinais não foram considerados como medicamentos: hidratação intravenosa contínua, nutrição parenteral, administração de oxigênio, uso de hemoderivados e soluções de eletrólitos.

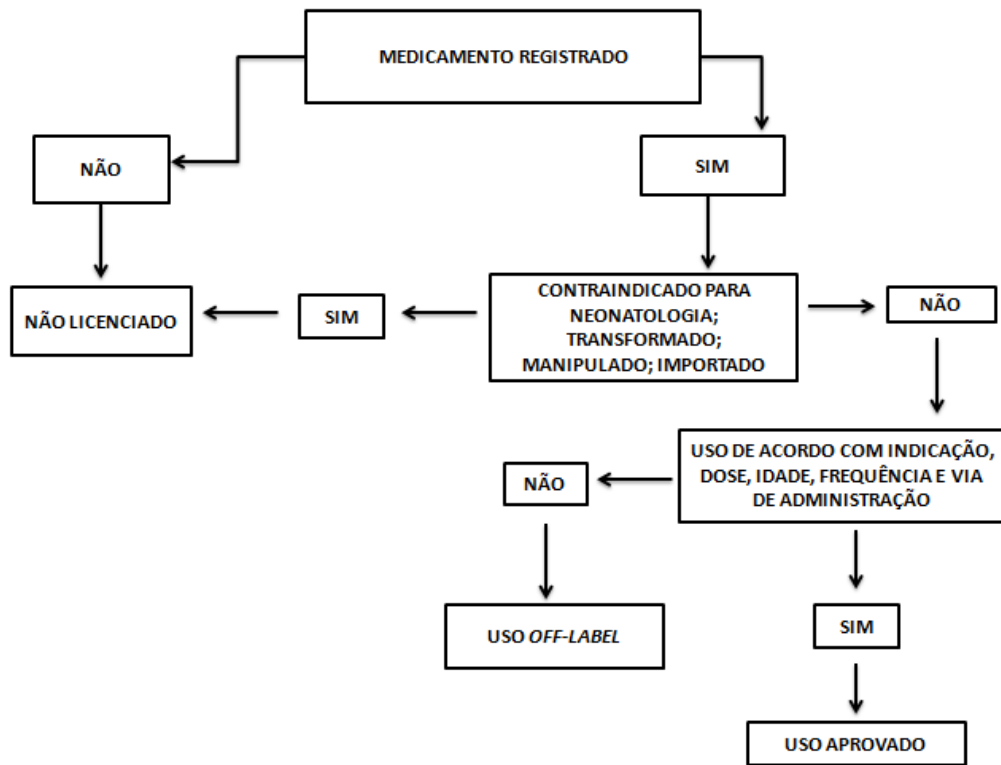
#### 5.5 CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Todos os medicamentos prescritos foram documentados pelo nome genérico e a classificação farmacológica realizada conforme o Sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), preconizado pela OMS.

Os medicamentos foram classificados em *off-label* e não licenciados para a população neonatal de acordo com critérios americanos, conforme Figura 1, através da base de dados internacional *DrugDex-Micromedex*<sup>®</sup> (disponível em <http://www-micromedexsolutions-com.ez18.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>).



Figura 1 – Fluxograma de classificação dos medicamentos em *off-label* e não licenciados em neonatos.



Considerou-se como medicamentos *off-label* aqueles cuja idade, indicação, posologia ou via de administração divergiu do que foi autorizado pelo órgão sanitário, neste caso pela FDA (BLANCO-REINA et al., 2016; DESSI et al., 2010; DICK et al., 2003; SANTOS et al., 2008).

Por sua vez, foram classificados como não licenciados os medicamentos sem registro, os contraindicados em neonatologia - aqueles que devido a qualquer condição de saúde tem seu uso limitado ou não utilizado (BRASIL, 2003), assim como as preparações magistrais – aquelas manipuladas em farmácia, a partir da prescrição médica (BRASIL, 1998), ou modificados no hospital pela enfermagem, como preparo de suspensão a partir da pulverização de comprimidos (DESSI et al., 2010; DICK et al., 2003; OGUZ et al., 2012; SANTOS et al., 2008).

## 5.6 ANÁLISE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

Todas as prescrições, inclusive aquelas com medicamentos “se necessários” e/ou “a critério médico” prescritos, dos RN incluídos no estudo foram analisadas quanto a potenciais

IMM através da base de dados *DrugDex-Micromedex*<sup>®</sup> (disponível em <http://www-micromedexsolutions-com.ez18.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>), a qual classifica as interações de acordo com o mecanismo de ação (farmacocinético, farmacodinâmico ou desconhecido), gravidade (contraindicada, importante, moderada, secundária ou desconhecida) e documentação (excelente, boa, razoável ou desconhecida) (Tabela 5).

Considera-se como interação medicamentosa a resposta farmacológica ou clínica, causada pelo uso de mais de um medicamento, divergente dos efeitos particulares dos medicamentos quando utilizados individualmente, o que pode resultar no aumento ou diminuição dos efeitos desejados e/ou efeitos adversos (BRASIL, 2003).

Tabela 5 – Definição das IMM de acordo com a gravidade e documentação.

<b>Gravidade</b>	<b>Definição</b>
Contraindicada	Os medicamentos são contraindicados para o uso concomitante.
Importante	A interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves.
Moderada	A interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento.
Secundária	A interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.
Desconhecida	Desconhecida.
<b>Documentação</b>	<b>Definição</b>
Excelente	Estudos controlados estabeleceram de modo claro a existência da interação.
Boa	A documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado.
Razoável	A documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.
Desconhecida	Desconhecida.

Fonte: *DrugDex-Micromedex*<sup>®</sup>

## 5.7 AMOSTRA

Com uma amostra de 12000 itens prescritos aos neonatos de alto risco é de se esperar, com base num estudo piloto anteriormente realizado, que 6600 (55%) sejam itens medicamentosos não licenciados para utilização neonatal e 3840 (32%) sejam prescritos de forma *off-label*. Essa dimensão da amostra permite estimar a verdadeira porcentagem de medicamentos não licenciados prescritos com uma precisão de  $\pm 0,9\%$  e a porcentagem de prescrições *off-label* com uma precisão de  $\pm 0,8\%$ , com uma confiança de 95%. O erro máximo de estimativas obtidas no grupo dos medicamentos não licenciados será de  $\pm 1,2\%$  e no grupo das prescrições *off-label* de  $\pm 1,6\%$ , com uma confiança de 95%. Os níveis de precisão das estimativas consideradas adequados para os objetivos do estudo e o cálculo foram realizados pelo programa Stata versão 11 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Para o cálculo do tamanho amostral foi usada a seguinte fórmula:

$$n = \frac{z^2 p(1 - p)}{\varepsilon^2}$$

Onde  $z$  é o valor de uma variável normal padrão correspondente ao percentil 95,  $p$  é a prevalência aproximada do atributo e  $\varepsilon$  é o erro da estimativa.

## 5.8 ANÁLISE DOS DADOS

Uma vez coletados, os dados foram tabulados no programa Excel 2007 e analisados por meio do programa Stata versão 11 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

As características biodemográficas e clínicas da população do estudo foram descritas, bem como a proporção de medicamentos *off-label* e não licenciados (OLNL) prescritos, a proporção de neonatos expostos a medicamentos OLNL, o número de medicamentos OLNL prescritos por neonato, a distribuição dos medicamentos OLNL segundo a classificação ATC, as formas farmacêuticas e vias de administração utilizadas, e a distribuição por indicação clínica para o uso dos medicamentos OLNL.

Quanto às IMM, as variáveis foram apresentadas descritivamente pelas frequências absoluta e relativa, ou pela média e desvio padrão. Os dados de prevalência foram estimados considerando um intervalo de confiança de 95% e a incidência de apresentada como densidade de incidência e distribuição de Poisson. Análise univariada e multivariada com

regressão logística foram empregadas a fim de avaliar os fatores de risco para neonatos serem expostos a IMM importantes. Quanto à identificação de medicamentos relacionados ao risco de IMM importantes, a regressão logística multivariada foi ajustada pelas variáveis previamente identificadas na análise univariada (nível de significância de 0,10).

#### 5.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes da UFRN, sob o protocolo: 580.201/2014 (CAAE: 21718113.3.0000.5292), respeitando assim as determinações da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

As questões éticas foram observadas em todos os momentos do estudo e mantido o sigilo e o anonimato dos participantes.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

De agosto de 2015 a agosto de 2016, 308 pacientes foram elegíveis para o estudo, porém 14 neonatos tiveram autorização negada pelos responsáveis e 74 RN não tiveram seus pais localizados para assinatura do TCLE. Assim, a população do estudo consistiu em 220 neonatos (101 do gênero feminino, 117 do gênero masculino e dois indefinidos). A IG média foi  $32,4 \pm 4,4$  semanas (limites 23,4 a 42,4 semanas), sendo 80,4% prematuros ( $n=177$ ), dos quais 19,5% foram prematuros extremos ( $n=43$ ). Quarenta e dois RN (19,1%) nasceram a termo e apenas um bebê nasceu após as 42 semanas de IG.

Os principais motivos de internação na UTIN incluíram causas respiratórias ( $n=127$ ), prematuridade ( $n=31$ ), distúrbios neurológicos ( $n=16$ ), doenças infecciosas ( $n=14$ ) e cardiovasculares ( $n=9$ ). A média do tempo de internação dos RN na UTIN foi de  $18,3 \pm 19,4$  dias (mediana=12, limites 1 a 106 dias). Permaneceram internados por mais de 20 dias 62,8% dos RNPT extremo. Dos 220 RN, 15 (6,8%) tiveram documentadas nos prontuários possíveis RAM, sendo 13 dos pacientes prematuros, dos quais 10 eram RNPT extremo. Foram a óbito 6,8% dos neonatos, sendo 11 prematuros (73,3%). O resumo das características demográficas dos pacientes encontra-se na Tabela 6. Na Tabela 7 e Tabela 8 apresentam-se as características dos pacientes desagregadas por IG e por peso de nascimento, respectivamente.

### 6.2 FARMACOTERAPIA

No decorrer de um ano, 17421 itens prescritos foram analisados em 3935 prescrições com 92 princípios ativos distintos. O número de prescrições e medicamentos por neonato foi, respectivamente,  $17,9 \pm 19,2$  (mediana = 11) e  $8,2 \pm 6,2$  (mediana= 7, limites 1 a 33). Cento e vinte e nove RN (58,6%) tiveram prescritos de um a sete medicamentos e oito ou mais foram prescritos para 91 (41,4%) neonatos, dos quais 78 tiveram entre 10 e 20 princípios ativos diferentes durante a internação na UTIN e 13 mais de 20 medicamentos. Dois RN tiveram mais de 30 medicamentos prescritos ao longo da internação.

Conforme a classificação ATC, anti-infecciosos para uso sistêmico ( $n=4868$ ) e medicamentos do trato alimentar e metabolismo ( $n=4245$ ) tiveram maior frequência de prescrição, seguidos pelos agentes atuando no sistema nervoso ( $n=3536$ ), sistema cardiovascular ( $n=2324$ ) e sistema respiratório ( $n=1369$ ) (Tabela 6).

Tabela 6 – Características da população do estudo.

<b>Variável quantitativa</b>	<b>Valores</b>	
Idade gestacional em semanas (m, dp)	32,4	4,4
Peso ao nascer em gramas (m, dp)	1932,7	1127,6
APGAR (m, dp)		
1º minuto	6,6	2,4
5º minuto	8,1	1,4
Tempo de internação em dias (m, dp)	18,3	19,4
Número de prescrições (m, dp)	17,9	19,2
Número de medicamentos (m, dp)	8,2	6,2
<b>Variável qualitativa</b>	<b>Valores</b>	
Sexo feminino (n, %)	101	46,3
Peso ao nascer em gramas (n, %)		
Acima de 2.500 gramas	54	24,6
Baixo peso	79	35,9
Muito baixo peso	50	22,7
Extremo baixo peso	37	16,8
Total	220	100
Hipóteses diagnósticas na admissão (n, %)		
Desconforto respiratório	127	57,7
Prematuridade	31	14,1
Distúrbios neurológicos	16	7,3
Doenças infecciosas	14	6,4
Distúrbios cardiovasculares	9	4,1
Outros	23	10,5
Total	220	100,0
Reações adversas (n, %)	15	6,8
Óbitos (n, %)	15	6,8

m: média, dp: desvio padrão, n: número absoluto.

### 6.3 USO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS

Do total de 17421 itens prescritos, 8591 (49,3%) foram considerados *off-label* de acordo com os registros do FDA. Os anti-infecciosos sistêmicos ( $n=3844$ ) foram a categoria farmacológica com maior frequência de prescrição de medicamento *off-label*, 79%, seguidos pelos fármacos do sistema nervoso ( $n=1697$ ), sistema respiratório ( $n=1301$ ) e cardiovascular ( $n=1253$ ) (Tabela 9).

Tabela 7 – Características da amostra em relação à idade gestacional de nascimento

<b>Variável</b>	<b>Extremo</b>		<b>Pré-termo</b>		<b>Acima de 37 sem</b>		<b>Total</b>	
Idade gestacional em semanas (m, dp)	25,9	1,8	32,5	2	38,5	1,4	32,4	4,4
Idade gestacional (n, %)	43	19,5	134	60,9	43	19,6	220	100
Sexo feminino (n, %)	29	28,7	55	54,5	17	16,8	101	100,0
Peso ao nascer em gramas (m, dp)	1049,9	1586,9	1794,6	537,9	3245,6	756	1932,7	1127,6
Peso ao nascer em gramas (n, %)								
Acima de 2.500 gramas	0	0,0	19	8,6	35	15,9	54	24,6
Baixo peso	0	0,0	71	32,3	8	3,6	79	35,9
Muito baixo peso	12	5,5	38	17,3	0	0,0	50	22,7
Extremo baixo peso	31	14,1	6	2,7	0	0,0	37	16,8
Total	43	19,5	134	60,9	43	19,5	220	100
Tempo de internação em dias (m, dp)	35,2	28,6	13,7	13,8	15,8	13,1	18,3	19,4
APGAR (m, dp)								
1º minuto	5,4	2,2	7,3	1,9	5,6	3	6,6	2,4
5º minuto	7,7	1,4	8,5	0,9	7,4	2	8,1	1,4
Número de prescrições (m, dp)	34,5	28	13,3	13,9	15,5	13,2	17,9	19,2
Número de medicamentos (m, dp)	13,7	6,6	6,6	5,3	7,6	5,5	8,2	6,2
Hipóteses diagnósticas na admissão								
Desconforto respiratório	20	9,1	94	42,7	13	5,9	127	57,7
Prematuridade	18	8,2	13	5,9	0	0,0	31	14,1
Distúrbios neurológicos	1	0,5	2	0,9	13	5,9	16	7,3
Doenças infecciosas	1	0,5	10	4,5	3	1,4	14	6,4
Distúrbios cardiovasculares	0	0,0	1	0,5	8	3,6	9	4,1
Outros	5	2,3	15	6,8	3	1,4	23	10,5
Total	45	20,5	135	61,4	40	18,2	220	100,0
Reações adversas (n, %)	10	66,7	3	20	2	13,3	15	6,8
Óbitos (n, f%)	10	66,7	1	6,7	4	26,6	15	6,8

Tabela 8 - Características da amostra em relação ao peso de nascimento.

Variável	Extremo baixo peso		Muito baixo peso		Baixo peso		Acima de 2.500g		Total	
Idade gestacional em semanas (m, dp)	26,2	2,5	30,4	2,2	33,3	2,4	37,3	2,2	32,4	4,4
Idade gestacional (n, %)										
Extremo	31	72,1	12	27,9	0	0,0	0	0,0	43	19,5
Pré-termo	6	4,5	38	28,4	71	53,0	19	14,2	134	60,9
Acima de 37 semanas	0	0,0	0	0,0	8	18,6	35	81,4	43	19,6
Total	37	16,8	50	22,7	79	35,9	54	24,5	220	100
Sexo feminino (n, %)	20	19,8	28	27,7	33	32,7	20	19,8	101	100,0
Peso ao nascer em gramas (m, dp)	724,6	140	1501,2	1398,7	1904,1	285,6	3201,7	689,2	1932,7	1127,6
Peso ao nascer em gramas (n, %)	37	16,8	50	22,7	79	35,9	54	24,5	220	100,0
Tempo de internação em dias (m, dp)	36,2	30	18,4	13	13,3	16,2	13,2	10,8	18,3	19,4
APGAR (m, dp)										
1º minuto	5,1	2,2	7,2	1,8	7,1	2,1	6,3	2,9	6,6	2,4
5º minuto	7,4	1,4	8,4	1,1	8,4	1,1	7,8	1,9	8,1	1,4
Número de prescrições (m, dp)	35,4	29,3	18,1	13,2	13,3	16,2	12,5	11,1	17,9	19,2
Número de medicamentos (m, dp)	14,3	6,6	8,6	5,9	6,5	5,3	6,1	4,7	8,2	6,2
Hipóteses diagnósticas na admissão										
Desconforto respiratório	16	7,3	30	13,6	60	27,3	21	9,5	127	57,7
Prematuridade	15	6,8	11	5,0	3	1,4	2	0,9	31	14,1
Distúrbios neurológicos	1	0,5	0	0,0	2	0,9	13	5,9	16	7,3
Doenças infecciosas	1	0,5	2	0,9	6	2,7	5	2,3	14	6,4
Distúrbios cardiovasculares	0	0,0	0	0,0	3	1,4	6	2,7	9	4,1
Outros	4	1,8	7	3,2	5	2,3	7	3,2	23	10,5
Total	37	16,8	50	22,7	79	35,9	54	24,5	220	100,0
Reações adversas (n, %)	9	60,0	1	6,7	3	20,0	2	13,3	15	6,8
Óbitos (n, %)	9	60,0	1	6,7	1	6,7	4	26,7	15	6,8



Tabela 9 - Prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em neonatos hospitalizados em UTIN, de acordo com os critérios da FDA, por classes ATC.

Categoria ATC	<i>Off - label</i>		Não licenciado		Itens prescritos	
	n	%	n	%	n	%
Anti-infeccioso de uso sistêmico	3844	79,0	0	0,0	4868	27,9
Sistema cardiovascular	1253	53,9	805	34,6	2324	13,3
Sistema nervoso	1697	48,0	1759	49,7	3536	20,3
Trato alimentar e metabolismo	186	4,4	1461	34,4	4245	24,4
Sistema respiratório	1301	95,0	26	1,9	1369	7,9
Sangue e órgãos hematopoiéticos	23	4,0	17	3,0	569	3,3
Preparações hormonais sistêmicas	98	100,0	0	0,0	98	0,6
Órgãos sensoriais	133	100,0	7	5,3	133	0,8
Dermatológico	20	8,4	200	83,7	239	1,4
Sistema músculo-esquelético	23	100,0	0	0,0	23	0,1
Todos outros produtos	9	90,0	0	0,0	10	0,1
Anti-inflamatório não esteroidal	0	0,0	1	100,0	1	0,0
Antineoplásicos e imunomodulador	4	100,0	0	0,0	4	0,0
Produtos antiparasitários	0	0,0	2	100,0	2	0,0
Total	8591	49,3	4278	24,6	17421	100,0

Dos 220 neonatos incluídos no estudo, 96,4% ( $n=212$ ) foram expostos a pelo menos um medicamento *off-label*. Mais de 95% dos prematuros e 100% dos RNPT extremos foram submetidos a tais medicamentos (Tabela 10). Em relação ao peso de nascimento, 100% dos considerados EBP ( $n=37$ ) foram expostos a medicamento *off-label* (Tabela 11).

Tabela 10 – Relação entre o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados e a idade gestacional de nascimento em neonatos hospitalizados em UTIN.

Classificação	<i>Off-label</i>		Não licenciados	
	n	%	n	%
RNPT Extremo	43	100	33	76,7
RNPT	128	95,5	86	54,2
RNT	41	95,3	28	65,1
Total	212	96,4	147	66,8

RNPT: Recém-nascido prematuro; RNT: Recém-nascido a termo.

Tabela 11 – Correlação do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados e o peso de nascimento em neonatos hospitalizados em UTIN.

Classificação	<i>Off-label</i>		Não licenciados	
	n	%	n	%
EBP	37	100	28	75,7
MBP	47	94	41	82
BP	77	97,5	49	62
ACIMA DE 2500g	51	94,4	29	53,7
Total	212	96,4	147	66,8

EBP: Extremo baixo peso; MBP: Muito baixo peso; BP: Baixo peso.

Os medicamentos *off-label* mais prescritos foram fentanil e gentamicina, com destaque também para aminofilina, meropenem e furosemida (Tabela 12). Quanto à categoria *off-label* mais frequente, predominou a frequência de administração, seguida da dose e idade, respectivamente, liderados pelos anti-infecciosos de uso sistêmico (Tabela 13).

Tabela 12 – Prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em neonatos hospitalizados em UTIN de acordo com os critérios da FDA.

Medicamento	Off - label		Não licenciado		Prescrições	
	n	%	n	%	n	%
Fentanil	1358	15,8	0	0,0	1358	7,8
Cafeína	0	0,0	1226	28,6	1226	7,0
Gentamicina	1197	13,9	0	0,0	1197	6,9
Aminofilina	1042	12,1	0	0,0	1043	6,0
Furosemida	553	6,4	37	0,9	757	4,3
Meropenem	653	7,6	0	0,0	653	3,7
Ampicilina	574	6,7	0	0,0	587	3,4
Fenobarbital	0	0,0	487	11,4	487	2,8
Dobutamina	435	5,1	0	0,0	435	2,5
Cefazolina	383	4,5	0	0,0	383	2,2
Cefepime	345	4,0	0	0,0	345	2,0
Vancomicina	189	2,2	0	0,0	329	1,9
Amicacina	328	3,8	0	0,0	328	1,9
Hidroclorotiazida	0	0,0	324	7,6	324	1,9
Espironolactona	0	0,0	286	6,7	286	1,6
Outros	1534	17,9	1918	44,8	7683	44,1
Total	8591	100,0	4278	100,0	17421	100,0

Tabela 13 - Classificação dos medicamentos prescritos em neonatos hospitalizados em UTIN por categoria *off-label*, de acordo com os critérios da FDA classificados por classe ATC.

Itens prescritos por Categoria ATC	<i>Off-label (FDA)</i>											
	Idade		Indicação		Dose		Frequência		Via de administração		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti-infeccioso de uso sistêmico	1289	33,5	413	10,7	3003	78,1	3177	82,6	0	0,0	3844	100,0
Sistema cardiovascular	420	33,5	498	39,7	106	8,5	78	6,2	0	0,0	1253	100,0
Sistema nervoso	394	23,2	8	0,5	173	10,2	179	10,6	156	9,2	1697	100,0
Trato alimentar e metabolismo	7	3,7	7	3,7	1	0,7	0	0,0	2	1,3	186	100,0
Sistema respiratório	34	2,6	457	35,1	26	2,0	0	0,0	844	64,9	1301	100,0
Sangue e órgãos hematopoiéticos	1	0,4	2	1,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	23	100,0
Preparações hormonais sistêmicas	1	0,6	5	5,1	0	0,0	1	0,5	2	1,3	98	100,0
Órgãos sensoriais	2	1,5	4	3,2	0	0,0	0	0,0	31	23,4	133	100,0
Dermatológico	1	0,5	1	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20	100,0
Sistema músculo-esquelético	0	0,0	0	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	23	100,0
Todos outros produtos	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	100,0
Anti-inflamatório não esteroide	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	100,0
Antineoplásicos e imunomodulador	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	100,0
Produtos antiparasitários	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	100,0
Total	2151	25,0	1395	16,2	3310	38,5	3435	40,0	1036	12,1	8591	100,0

Quanto aos medicamentos não licenciados, 4278 itens prescritos se enquadraram nessa classificação, com maior frequência dos medicamentos do sistema nervoso ( $n=1759$ ), trato alimentar e metabolismo ( $n=1461$ ) e sistema cardiovascular ( $n=805$ ) (Tabela 6). Cento e quarenta e sete RN (66,8%) tiveram pelo menos um medicamento não licenciado, dos quais 80,9% ( $n=119$ ) foram prematuros (Tabela 10). Assim como o uso *off-label*, a exposição aos não licenciados prevaleceu em neonatos baixo peso, 33,3% ( $n=49$ ) (Tabela 11).

A cafeína foi o medicamento não licenciado mais prescrito ( $n=1226$ ), seguido respectivamente pelo fenobarbital ( $n=487$ ) e hidroclorotiazida ( $n=324$ ) (Tabela 12). As causas da classificação desses medicamentos foram, respectivamente, produto manipulado; não licenciado pelo FDA por não ser considerado seguro e efetivo; modificado no hospital pela enfermagem (suspensão oral a partir da trituração de comprimidos).

Do total de pacientes, apenas um RN não teve nenhum medicamento considerado *off-label* ou não licenciado prescrito e 63,6% ( $n=140$ ) dos neonatos tiveram ambos os medicamentos prescritos durante sua internação na UTIN.

#### 6.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Do total de prescrições analisadas, 1665 (42,3%) apresentaram uma ou mais IMM, cujo total detectado foi de 2940 IMM, das quais 1162 (39,5%) foram consideradas importantes, 607 (20,7%) moderadas e 1171 (39,8%) secundárias. Durante o tempo de internação na UTIN, 70% ( $n= 154$ ) dos RN foram expostos a pelo menos uma IMM e, em média, cada neonato foi exposto a um total de  $13.4 \pm 32.6$  IMM, sendo a média de exposição a IMM importantes de  $5.3 \pm 17.4$  (Tabela 14). Oitenta e um pares de IMM diferentes foram observados, dos quais 31 relacionados a IMM importantes, 34 a moderadas e 16 secundárias (Tabela15).

Tabela 14 – Frequência de prescrições e interações medicamentosas em neonatos hospitalizados em UTIN.

Característica	(Continua)			
	Valor		95%IC	
Número de medicamentos por RN (m, dp)	8,20	6,23	7,38	9,03
Número de prescrições por RN (m, dp)	17,9	19,2	15,3	20,4
Número de prescrições com IMM (n, %)	1665	42,3	40,8	43,9
RN com IMM (n, %)	155	70,5	64,4	76,5
RN com IMM importante	64	29,1	23,2	35,6
RN com IMM moderada	45	20,5	15,3	26,4

Tabela 14 – Frequência de prescrições e interações medicamentosas em neonatos hospitalizados em UTIN.

Característica	(Conclusão)			
	Valor	95%IC		
RN com IMM secundária	131	59,5	52,7	66,1
IMM por RN (m, dp)	13,4	32,6	9,0	17,7
IMM importante por RN (m, dp)	5,3	17,4	3,0	7,6
IMM moderada por RN (m, dp)	2,7	14,0	0,9	4,6
IMM menor por RN (m, dp)	5,4	6,9	4,4	6,3
Incidência de IMM (% dias)	69,2		66,7	71,7
Incidência de IMM importante (% dias)	27,3		25,8	28,9
Incidência de IMM moderada (% dias)	14,1		13,0	15,3
Incidência de IMM secundária (% dias)	27,8		26,2	29,4

RN: Recém-nascido; IMM: Interação medicamentosa; n: número absoluto; m: média; dp: desvio padrão

Baseada na análise univariada (Tabela 16), o número de medicamentos prescritos mostrou-se como fator de risco (OR 1,47, 95% IC: 1,32 – 1,64,  $p < 0,001$ ) para exposição de neonatos a IMM importantes, assim como Apgar no 1º minuto de vida (OR 0,71, 95% IC: 0,62 – 0,81,  $p < 0,001$ ), Apgar no 5º minuto de vida (OR 0,57, 95% IC: 0,45 – 0,72,  $p < 0,001$ ) e sepse tardia (OR 0,16, 95% IC: 0,04 – 0,71,  $p < 0,001$ ). A análise multivariada por sua vez (Tabela 16) indicou a idade gestacional (OR 1,03, 95% IC: 1,01 – 1,05,  $p = 0,002$ ), parto cesárea (OR 2,68, 95% IC: 0,98 – 7,39,  $p=0,06$ ), Apgar no 1º minuto de vida (OR 0,78, 95% IC: 0,64 – 0,95,  $p=0,01$ ) e o número de medicamentos (OR 1,60, 95% IC: 1,40 – 1,83,  $p<0,001$ ) como fatores de risco para IMM consideradas importantes.

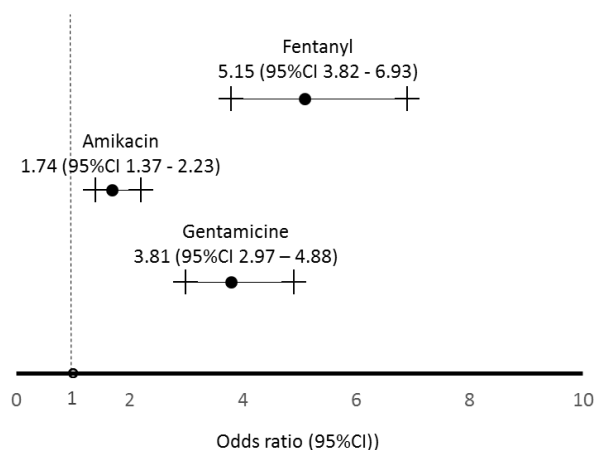
A análise multivariada mostrou também que os medicamentos fentanil (OR 5,15, 95% IC: 3,82 – 6,93,  $p<0,01$ ), amicacina (OR 1,74, 95% IC: 1,37 – 2,23,  $p<0,01$ ) e gentamicina (OR 3,81, 95% CI: 2,97 – 4,88,  $p<0,01$ ) estão relacionados ao maior risco de IMM importantes (Figura 2). O opióide fentanil foi o medicamento que apresentou maior variedade de IMM importantes quando prescrito com outros medicamentos do sistema nervoso, principalmente com fenobarbital (15,5%), fluconazol (11,4%) e midazolam (9,5%). Já os aminoglicosídeos amicacina (7,6%) e gentamicina (5,1%) tiveram, respectivamente, mais IMM importantes quando a furosemida estava na mesma prescrição. As principais IMM importantes estão detalhadas na Tabela 17.

Tabela 15 - Principais pares de interações medicamento-medimento em neonatos hospitalizados em UTIN.

Pares de medicamentos	n	%
<b>IMM importante (n=1162)</b>		
Fentanil-Fenobarbital	218	18,76
Fentanil-Fluconazol	137	11,79
Fentanil-Midazolam	114	9,81
Amicacina-Furosemida	89	7,66
Fanobarbital-Midazolam	83	7,14
Aminofilina-Fluconazol	82	7,06
Furosemida-Gentamicina	63	5,42
<b>IMM moderada (n=607)</b>		
Captopril-Furosemida	94	15,49
Hidroclorotiazida-Fosfatotricálcico	72	11,86
Digoxina-Furosemida	66	10,87
Captopril-Digoxina	40	6,59
<b>IMM secundária (n=1171)</b>		
Ampicilina-Gentamicina	580	49,53
Penicilina cristalina-Gentamicina	223	19,04
Aminofilina-Furosemida	103	8,80
Fenitoína-fenobarbital	71	6,06
Aminofilina-ranitidina	61	5,21

IMM: Interação medicamento-medimento.

Figura 2 – Risco\* de IMM importante associado à prescrição de Fentanil, amicacina e gentamicina.



\* Regressão logística ajustada pelo Apgar no 1º e 5º minutos, ocorrência de sepse e número de medicamentos.

Tabela 16 – Análise univariada e regressão logística multivariada de fatores de risco para exposição neonatal a IMM importantes.

Característica	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	95%IC	p	OR	95%IC	p
Masculino	1,17	0,65 – 2,11	0,60			
Idade gestacional (semanas)	0,99	0,98 – 1,00	0,11	1,03	1,01 – 1,05	0,002
Peso de nascimento (100 gramas)	0,98	0,95 – 1,01	0,14			
Parto cesáreo	1,58	0,85 – 2,94	0,15	2,68	0,98 – 7,39	0,06
Rutura prematura de membranas	0,63	0,32 – 1,25	0,19			
Apgar no 1º minuto	0,71	0,62 – 0,81	<0,001	0,78	0,64 – 0,95	0,01
Apgar no 5º minuto	0,57	0,45 – 0,72	<0,001			
Diagnósticos clínicos						
Sepse precoce	0,74	0,41 – 1,36	0,34			
Doenças cardíacas	0,79	0,32 – 1,96	0,61			
Sepse tardia	0,16	0,04 – 0,71	0,02			
Malformações congênicas	1,14	0,41 – 3,14	0,80			
Distúrbios neurológicos	0,69	0,24 – 1,97	0,49			
Doença renal	1,05	0,26 – 4,18	0,95			
Número de medicamentos	1,47	1,32 – 1,64	<0,001	1,60	1,40 – 1,83	<0,001

OR: Odds-ratio; IC: Intervalo de confiança; p: valor-p.

Tabela 17 – Caracterização das principais potenciais IMM importantes.

Número de IMM importante	n	%	Descrição
Fentanil + Fenobarbital (FD, evidência razoável)	218	18,8	Uso concomitante de opióides com midazolam e fenobarbital pode aumentar o risco de depressão do sistema nervoso central (SNC). Inibidores do CYP3A (fluconazol) podem aumentar a concentração plasmática do fentanil e o risco de depressão do SNC.
Fentanil + Fluconazol (FC, evidência razoável)	137	11,8	
Fentanil + Midazolam (FD, evidência razoável)	114	9,8	
Fentanil + Outros	107	9,2	
Amicacina + Furosemida (FC, boa evidência)	89	7,7	A furosemida pode aumentar as concentrações plasmática e tissulares dos aminoglicosídeos e, conseqüentemente, a ocorrência de ototoxicidade e nefrotoxicidade.
Amicacina + Outros	16	1,4	
Gentamicina + Furosemida (FC, boa evidência)	63	5,4	
Gentamicina + Outros	5	0,4	

IMM: Interação medicamento-medicação; FD: Farmacodinâmica; FC: Farmacocinética.



## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo teve o objetivo de analisar, de forma prospectiva e detalhada, a terapia medicamentosa de RN internados em UTIN. De acordo com nosso conhecimento, este é o estudo desenvolvido no Brasil com maior duração e número de participantes.

Ao analisar 3935 prescrições médicas com 17421 itens medicamentosos, constatou-se que a média de prescrições destinadas aos prematuros extremos e aos considerados EBP foram as maiores dentro de tais estratificações. Esses resultados são superiores aos encontrados em estudos prospectivos e de menor duração desenvolvidos na Estônia e Alemanha (LASS et al., 2011; NEUBERT et al., 2010) e ao retrospectivo brasileiro realizado por Souza et al. (2016), talvez por ter maior número de participantes prematuros.

Considerando que mais de 80% dos neonatos envolvidos na pesquisa nasceram prematuros, o tempo de internação médio de 18,3 dias é aceitável, corroborando com os achados por Gonçalves et al. (2015), Neubert et al. (2010) e por Du et al. (2006).

A polifarmácia se faz presente neste estudo, assemelhando-se a estudos prévios que reportam variação de 3 a 11 por neonato (DI PAOLO et al., 2006; DU et al., 2006; KIERAN, O'CALLAGHAN, O'DONNELL, 2013; NEUBERT et al., 2010; O'DONELL, 2002). Assim como Kieran et al. (2013) e Gonçalves et al. (2015), destaca-se mais uma vez a maior média para os prematuros extremos e EBP, o que aumenta o risco de RAM, intoxicação, interações medicamentosas, bem como incompatibilidades entre medicamentos de uso intravenoso.

Devido à alta taxa de prematuro encontrada, não é extraordinário que os anti-infecciosos de uso sistêmico tenham sido o grupo farmacológico mais prescrito, visto que a imaturidade do sistema imunológico dos prematuros os deixa em situação vulnerável para o desenvolvimento de sepse precoce, situação a qual pode ser precipitada pelo fato de estarem expostos a micro-organismos da colonização materna, principalmente *Streptococcus* grupo B, assim como infecção do trato urinário, tempo de bolsa rôta prolongado e corioamnionite (SHANE; STOLL, 2014). Além da chance que os prematuros possuem de ter sepse precoce, os mesmos podem vir a contrair infecções invasivas tardiamente durante a internação hospitalar pelos inúmeros procedimentos invasivos sofridos, prolongado tempo de catéter e uso de antimicrobiano de amplo espectro, por exemplo (SHANE; STOLL, 2014).

Quando se trata de uma UTIN, a taxa de prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados é elevada, e em algumas situações é a única a opção terapêutica. Os resultados deste estudo corroboram os resultados revelados por estudos italiano (50,5%) e australiano (47%) desenvolvidos, respectivamente, por Dell'Aera et al. (2007) e por O'Donnell et al. (2002), assim como ao retrospectivo português (53%) realizado por Silva et al. (2016). Porém, nosso resultado destoa do encontrado por Neubert et al. (2010), os quais relataram apenas 34% dos itens prescritos serem *off-label*, pois tal equipe restringiu a análise apenas quanto à idade, diferindo também do resultado de 15% apresentado por Di Paolo e equipe (2006) em estudo suíço com averiguação de apenas 67 itens prescritos aos participantes RN.

Estudos prévios têm demonstrado uma significativa taxa de exposição dos RN a medicamentos *off-label* ou não licenciados, podendo chegar até 90%, embora não detalhem os resultados de acordo com a IGN (CONROY;MCINTYRE; CHOONARA, 1999; LAFORGIA et al., 2014; SILVA et al., 2016). A alta taxa de exposição de RN a medicamentos *off-label* apresentada nesta pesquisa - com destaque para uma elevada percentagem de RNPT e a totalidade dos RNPT extremo terem sido submetidos a tais agentes terapêuticos - é superior ao encontrado no estudo alemão (69%) de Neubert et al. (2010) e no estoniano elaborado por Lass et al. (2011). Embora ambos os estudos tenham revelado a exposição de 100% dos RNPT extremo a pelo menos um fármaco *off-label* ou não licenciado, os resultados poderiam exacerbar a preocupação da comunidade científica, visto que a classificação para *off-label* ocorreu apenas para o quesito idade em um tempo inferior ao desta pesquisa. O estudo desenvolvido durante dois meses por Kieran; O'Callaghan; O'Donnell (2013) em uma UTIN irlandesa, também revelou exposição de todos os RN nascidos com menos de 28 semanas, porém estes só representaram 11,8% da amostra estudada.

A realidade da exposição aos medicamentos prescritos de forma diferente do que foi autorizado pela agência sanitária ser inversamente proporcional à IGN e ao peso ao nascimento dos neonatos é demasiadamente preocupante, visto que nesse período da vida a imaturidade acentuada de órgãos e receptores pode comprometer a farmacocinética e a dinâmica dos fármacos, cujos dados sobre segurança e eficácia para a população neonatal foram minimamente testados, e com isso comprometer a segurança deles com possíveis quadros de RAM, intoxicação ou falha terapêutica.

A classe terapêutica dos anti-infecciosos de uso sistêmico obteve maior índice de prescrições *off-label*, sendo o principal motivo a frequência de administração, seguido pela

dose e idade, o que pode ser decorrente da variação de peso e posologias de acordo com a idade gestacional e dias de vida. Semelhante a estudos prévios (CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; DESSI et al., 2010; LASS et al., 2011; LEE; REDZUAN; SHAH, 2013), a gentamicina foi o antimicrobiano mais prescrito de forma destoante do que recomenda o fabricante. Esse aminoglicosídeo frequentemente compõe o primeiro esquema de tratamento para sepse neonatal, proporcionando, portanto, uma cobertura antimicrobiana contra micro-organismos Gram-negativos como *E.coli*, bactéria em ascensão como agente patológico da sepse precoce, principalmente nos neonatos muito baixo peso (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013). O fato da gentamicina estar sendo prescrita de maneira *off-label* para dose e frequência é uma forma de individualizar a terapia por meio de monitorização das concentrações séricas e, como consequência, minimizar os riscos de nefrotoxicidade que esse antimicrobiano pode causar (CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999). Porém, pode ser ocasionado dano ao paciente, visto que já são descritos erros de medicação envolvendo frequências de administração a cada 24, 36 e 48 horas (CONROY, 2011).

Em consonância com estudos anteriores (LASS et al., 2011; NEUBERT et al., 2010; O'DONNELL et al., 2002; SILVA et al., 2016), esta pesquisa traz os medicamentos do sistema nervoso central como o segundo grupo farmacológico mais prescrito de forma *off-label*, sendo o fentanil o mais prevalente nas prescrições por seu uso não ser aprovado em neonatologia. Embora trabalhos desenvolvidos na Austrália e Irlanda tenham demonstrado o prevalente uso de opióides em RN, tais estudos trazem a morfina como primeira opção de uso *off-label*, além disso, pesquisas italianas não trazem esses analgésicos no *ranking* dos medicamentos mais prescritos fora dos termos de licença de uso (DELL'ARA et al., 2007; KIERAN; O'CALLAGHAN; O'DONNELL, 2014; LAFORGIA et al., 2014; O'DONNELL et al., 2002).

A percepção e resposta à dor pelo RN é assunto já abordado na literatura e sabe-se que pode ser fator contribuinte para o aumento da morbidade e mortalidade entre os RN (ANAND; STEVENS; MCGRATH, 2007; ARANDA et al., 2005). O fato dos analgésicos opióides estarem entre os medicamentos mais prescritos de forma *off-label* para os neonatos é inquietante, uma vez que, pelo *Institute for Safe Medication Practices*, esse grupo farmacológico faz parte dos medicamentos potencialmente perigosos, também chamados de

alto risco ou de alta vigilância, os quais, diante de uma falha no processo de utilização, tem o risco aumentado de provocar danos significativos ao paciente, inclusive o óbito (ISMP, 2015).

Ocupando a terceira posição no *ranking* dos grupos terapêuticos mais prescritos de forma *off-label* estão os medicamentos do trato respiratório, o que não surpreendente, visto que os RN prematuros são predispostos a problemas respiratórios, como apneia da prematuridade e síndrome do desconforto respiratório, devido à imaturidade do centro respiratório (HOLME; CHETCUTI, 2012; SALE, 2010). Para prevenir e tratar a apnéia da prematuridade utilizam-se as metilxantinas, sendo a aminofilina a xantina mais prescrita neste estudo de forma *off-label* para indicação, assim como no estudo espanhol de curta duração realizado por Blanco-Reina et al. (2015), pois só é aprovada pelo FDA para o uso nos casos de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

O resultado supracitado diverge de estudos anteriores (DU et al., 2006; NEUBERT et al., 2010; O'DONNELL et al., 2002; OGUZ; KANMAZ; DILMEN, 2012), os quais reportam o uso *off-label* da teofilina para apneia da prematuridade, podendo essa diferença ser explicada pelo fato de que no Brasil a teofilina não é licenciada, apenas a aminofilina.

Este estudo mostrou a furosemida e a dobutamina como os medicamentos do sistema cardiovascular mais prescritos de forma *off-label* para RN, corroborando dados anteriores, os quais também trazem tais agentes entre os medicamentos considerados de uso *off-label* (DESSI et al., 2010; DU et al., 2006; LAFORGIA et al., 2014; O'DONNELL et al., 2002; SHA et al., 2007).

A alta frequência de prescrição da furosemida pode ser explicada pelo fato desse diurético de alça ser usado no manejo de diversas condições, tais como doenças pulmonares do neonato, insuficiência cardíaca congestiva, além de serem prescritos junto com a transfusão sanguínea a fim de evitar sobrecarga volêmica (BALEGAR; KLUCKOW, 2011; ENGELHARDT, et al., 1989; GUIGNARD; DUBOURG; GOUYON, 1995; PACIFICI, 2013). Porém, é também preocupante o uso em RN em virtude de ser um medicamento de alta excreção renal e que pode potencializar a ação nefrotóxica da gentamicina, outro medicamento de uso *off-label*, caso componham a mesma prescrição. A dobutamina também é considerada um medicamento potencialmente perigoso e, embora seu uso esteja embasado no fato dos neonatos doentes e prematuros extremos poderem não ter a capacidade de manter sua própria pressão sanguínea por mecanismos fisiológicos, necessitando assim de suporte

inotrópico para tratar hipotensão, a qual pode ocasionar sérios danos e até a morte do paciente (JETSON; MCDONALD; POLLOCK, 2014), esse uso é *off-label* pela FDA.

Não destoante de outros trabalhos (KIERAN, O'CALLAGHAN, O'DONNELL, 2013; SILVA et al., 2016), predominou neste estudo a via intravenosa como a principal via de administração dos medicamentos *off-label*, resultado que inspira maiores cuidados, uma vez que, associado à polifarmácia, contribui para o maior risco de interações medicamentosas, incompatibilidades entre medicamentos quando administrados em único acesso, além de ser porta para infecção e maior dano ao paciente por ter 100% do fármaco biodisponível.

Mais de 66% dos RN deste trabalho foram expostos a medicamentos não licenciados, dado superior ao encontrado por outros estudos, os quais tiveram número de participantes inferior e menor duração (DESSI et al., 2010; LEE; REDZUAN; SHAH, 2013; NEUBERT et al., 2010). Assim como este trabalho, demais pesquisas (CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; DELL'AERA et al., 2007; DI PAOLO et al. 2006; LAFORGIA et al., 2014; LASS et al., 2011) trazem a cafeína como a xantina mais prescrita de forma não licenciada por ser um produto manipulado, seja na farmácia do hospital, seja fora dele. Essa realidade diverge de Riou et al. (2015), pois na França o citrato de cafeína é licenciado para o tratamento da apneia da prematuridade, tanto por via intravenosa quanto por via oral.

A transformação do medicamento na forma farmacêutica sólida para líquida pela enfermagem corresponde a 15,1% dos medicamentos não licenciados, tendo essa modificação ocorrida para comprimidos de hidroclorotiazida, espironolactona e furosemida por indisponibilidade no mercado de apresentações líquidas que facilitem a administração na população pediátrica. Essa realidade também foi observada na Suíça, Turquia, Estados Unidos e Austrália (CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; DI PAOLO et al., 2006; O'DONNELL et al., 2002; OGUZ; KANMAZ; DILMEN, 2012).

As adaptações farmacêuticas para crianças, comumente realizadas pela enfermagem, a partir de comprimidos e outras apresentações sólidas de uso adulto apresentam dados insuficientes quanto à estabilidade química e física, não são preparadas em ambiente adequado que atenda à legislação sanitária, contribuem para a imprecisão de dose e podem até causar obstrução de sondas quando administrados por essa via (HSIEN et al., 2008; OGUZ; KANMAZ; DILMEN, 2012; SHAH et al., 2007). Além disso, recentes estudos têm descrito

potenciais efeitos adversos de excipientes em RN (LASS et al., 2012; TURNER; SHAH, 2015; SOUZA et al., 2016)

É sabido que a prescrição de múltiplos medicamentos pode elevar o risco de aparecimento de IMM, as quais têm sido objeto de estudo em diversas faixas etárias e condições clínicas, embora ainda seja praticamente nulo no âmbito da neonatologia e, por isso, foi contemplado neste estudo.

De acordo com os achados, os pacientes neonatos de terapia intensiva apresentaram maior taxa de exposição à IMM do que os adultos internados em mesmo ambiente crítico, visto que no trabalho desenvolvido por Uijtendaal et al. (2014), pouco mais da metade dos adultos foram expostos a IMM e a frequência de IMM por paciente foi quatro vezes menor. Em relação à pediatria em geral, este número também é superior ao divulgado por Feinstein et al. (2015), os quais destacaram que 49% da amostra foi exposta à IMM e apenas 21,8% dos lactentes foram expostos a alguma IM no primeiro dia de hospitalização. Em uma pesquisa retrospectiva com pacientes de zero a 13 anos, apenas 12% das prescrições continham IMM e 22,4% das crianças foram expostas (PAIVA; MOURA, 2012). Destoante do resultado obtido nesta pesquisa, Espinosa et al. (2014) avaliaram prescrições de pacientes oncológicos menores de 12 anos e observaram maior frequência de IMM do que a observada em RN, talvez pelo fato dos agentes antineoplásicos ocasionarem inúmeras RAM e com isso o uso de mais medicamentos seja necessário.

A análise univariada identificou como fator de risco para IMM importante o número de medicamentos prescritos, sendo esse resultado também observado em diferentes grupos clínicos, tais como pacientes pediátrico oncológicos, adultos e cardíacos em terapia intensiva (ESPINOSA et al., 2014; MURTAZA et al., 2015; REIMCHE; FORSTER; WALRAVEN, 2011).

A análise multivariada, por sua vez, detectou quanto maior a IG, maior o risco para IMM importantes, sendo o fentanil o principal medicamento envolvido em tais interações, principalmente em associação com outros agentes do sistema nervoso, como o fenobarbital, podendo aumentar o risco de depressão do SNC. Esse fator de risco talvez possa ser explicado por alguma condição clínica específica, já que 33% dos RN com IG superior a 37 semanas tiveram diagnósticos admissionais que podem levar a alterações neurológicas, tais como síndrome de aspiração meconial, asfixia neonatal e hipoglicemia.

A IMM de relevância clínica mais prescrita foi entre fentanil e fenobarbital ( $n=218$ ), estando opióide envolvido em 49,6% ( $n=576$ ) das IMM importantes, assim como na pesquisa de Feinstein et al. (2015) que ficou no *ranking* das 10 IMM mais frequentes. Outros dois medicamentos relacionados ao maior risco de aparecimento de IMM importantes foram, respectivamente, amicacina e gentamicina, quando associados à furosemida, como já reportado, diurético utilizado em diversas condições clínicas e, quando associado a aminoglicosídeos, eleva o risco de toxicidade otológica e renal.

As principais interações de relevância clínica envolvendo RN hospitalizados em UTIN divergem das observadas em UTI adulta, uma vez que nesse grupo de pacientes as IMM importantes envolvem medicamentos como anticoagulantes, antiplaquetários e agentes simpaticomiméticos (ASKARI et al., 2013; SMITHBURGER, KANE-GILL, SEYBERT, 2012; UIJTENDAAL et al., 2014).

Considerando que a maioria dos estudos de utilização de medicamentos desenvolvidos em UTIN trazem os aminoglicosídeos e os opióides entre os medicamentos mais prescritos, se faz necessário a abordagem de IMM nessa população, visto que tem sido reportado na literatura que tais classes de medicamentos podem aumentar em mais de duas vezes a chance de parada cardiorespiratória, comprometimento respiratório agudo ou transferência de urgência de pacientes pediátricos para terapia intensiva (HUANG et al., 2013), o que pode ser agravado pela ocorrência de IMM, cujos mecanismos de ação são farmacocinético e a farmacodinâmico, processos imaturos nos RN.

A análise das IMM é uma forma de avaliação da terapia medicamentosa, pois a qualidade da prescrição médica é também ponderada pela quantidade de medicamentos prescritos (ROSSIGNOLI; GUARIDO; CESTARI, 2006). O farmacêutico é o profissional capacitado para atuar junto à equipe multiprofissional para detectar e monitorizar as IMM, orientando quanto ao manejo das mesmas, contribuindo com a segurança dos neonatos.

Embora este estudo tenha sido unicêntrico, com o número de participantes envolvidos e a análise de mais de 17000 itens prescritos, pôde-se caracterizar o cenário farmacoterapêutico no qual os RN são submetidos quando internados em uma UTIN, através da análise do *status* de licenciamento e das principais IMM clinicamente relevantes, bem como fatores de risco para as mesmas, destacando-se ainda, as principais fragilidades do

cuidado neonatal e assim, indicando áreas para atuação clínica do farmacêutico no âmbito da neonatologia.



## 8 CONCLUSÕES

- Aproximadamente 100% dos neonatos foram expostos a medicamentos *off-label*/não licenciados;
- O uso não licenciado não é frequente quanto o *off-label*, porém aumenta com a prematuridade;
- Antimicrobianos e medicamentos do sistema nervoso foram os mais prescritos de forma *off-label* e não licenciada, respectivamente;
- Percentual significativo de medicamentos não licenciados foi relacionado às adaptações de formas farmacêuticas, especialmente agentes cardiovasculares;
- Alto percentual de RN expostos a potenciais IMM;
- Número de medicamentos, parto cesáreo, maior idade e baixo Apgar no 1º minuto de vida foram identificados como fatores de risco para IMM importantes;
- Os agentes terapêuticos fentanil, amicacina e gentamicina estão associados ao maior risco de surgimento de IMM importantes.

## REFERÊNCIAS

- AHN, E. et al. Differences among admitting departments in alerts and alert overrides for drug–drug interaction. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Chinchester, v.23, n. 4, p. 390-397, abr. 2014.
- ALCORN, J.; MCNAMARA, J.P. Pharmacokinetics in the Newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Amsterdã, v. 55, n. 5, p. 667 – 686, abr. 2003.
- ALESKA, K.; KOREN, G. Ethical Issues in Including Pediatric Cancer Patients in Drug Development Trials. *Paediatric Drugs*, Auckland, v. 4, n. 4, p. 257-265, jun. 2002.
- ALLEGAERT, R. et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults. *Acta Clinica Belgica*, Bruxelas, v.63, n. 1, p. 16–24, jan./fev.2008.
- ALLEGAERT, R.; VAN DER ANKER, J. N. Clinical Pharmacology in Neonates: Small Size, Huge Variability. *Neonatology*, Basel, v. 105, v. 4, p. 344-349, maio. 2014.
- ANAND, K.J. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*, Evanston, v. 119, n. 3, p.605-607, mar. 2007.
- ARANDA, J.V. et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clinical therapeutics*, Princeton, v. 27, n. 6, p.877-899, jun. 2005.
- ASKARI, M. et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Chinchester, v. 22, n. 4, p. 430-437, abr. 2013.
- AZEVEDO, M. F. M. et al. Interações medicamentosas em pacientes do ambulatório de neurologia pediátrica de um hospital terciário em Fortaleza-Ceará. *Cadernos ESP*, Fortaleza, v. 8, n. 1, p. 20-29, jan./jun. 2014.
- BALEGAR, V. K. K.; KLUCKOW, M. Furosemide for Packed Red Cell Transfusion in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics, Saint Louis*, v. 159, n. 6, p.913-918, dez. 2011.
- BARTELINK, I.H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, Nova Iorque, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.
- BATCHELOR, H.K.; MARRIOT, J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, v. 79, n. 3, p.395-404, mar. 2015.
- BLANCO-REINA, E. et al. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Medicina Intensiva*, Barcelona, v. 40, n. 1, p. 1-8, jan./fev. 2016.
- BRASIL. Resolução RDC n° 140, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre definições de termos constantes nas bulas de medicamentos. Órgão emissor: Anvisa - Agência Nacional de

Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 mai. 1998. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao\\_sanitaria/140.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucao_sanitaria/140.pdf)>. Acesso em: 24 de jul. de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o “Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle Especial”. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 mai. de 1998. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/344.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2017.

CAMACHO-GONZALEZ, A.; SPEARMAN, P.W.; STOLL, B.J. Neonatal Infectious Diseases Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, Filadélfia, v. 60, n. 2, p.367–389, abr. 2013.

CARVALHO, P.A. et al. Identificação de Medicamentos “Não Apropriados para Crianças” em Prescrições de Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.79, n.5, p. 397-402, out. 2003.

CARVALHO, M.L. Challenges on off label medicine use. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 1-2, jan./mar. 2016.

CARVALHO, C.G. et al. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.88, n.6, p.465-470, nov./dez. 2012.

CHOONARA, I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children—pharmacovigilance and safety. *European Journal of Pediatrics*, Heidelberg, v. 172, n. 5, p.577-580, maio. 2013.

COHEN, E. et al. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985-2004. *Journal Of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 60, n. 2, p. 118-123, fev. 2007.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, Londres, v. 80, n. 2, p. F144-F145, mar. 1999.

CONROY, S. Association between licence status and medication errors. *Archives of disease in childhood*, Londres, v. 96, n.3, p. 305-6, mar. 2011.

CORNY, J. et al. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics*, Littleton, v. 20, n. 4, p. 316-328, jul./ago. 2015.

CUZZOLIN, L. et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatric Nephrology*, Berlim, v. 21, n. 7, p. 931–938, jul. 2006.

CUZZOLIN, L. Off-label drug in the newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, Quartu Sant'Elena, v. 3, n. 2, p.1-8, out. 2014.

CUZZOLIN, L; AGOSTINO, R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v. 72, n. 1, p. 117-123, jan. 2016.

DAÍ, D. et al. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Pediatric Patients in Intensive Care Units of U.S. Children's Hospitals. *Pediatric critical care medicine*, Baltimore, v.17, n. 5,p. e218-e228, maio. 2016.

DELL'AERA, M. et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharmacy World and Science*, Dordrecht, v. 29, n. 4, p. 361–367, ago. 2007.

DESSI, A. et al. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharmacy World and Science*, Dordrecht, v. 32, n. 2, p. 120–124, abr. 2010.

DICK, A. et al. Use of Unlicensed and Off-Label Medications in Paediatric Gastroenterology with a Review of the Commonly Used Formularies in the UK. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Oxford, v. 17, n. 4, p. 571-75, fev. 2003.

DI PAOLO, E.R. et al. Unlicensed and Off Label Drug Use in a Swiss Paediatric University Hospital. *Swiss Medical Weekly*, Basel, v. 136, p. 218-22, abr. 2006.

DU, W. et al. Changing Patterns of Drug Utilization in a Neonatal Intensive Care Population. *American journal of perinatology*, Nova Iorque, v. 23, n. 5, p.279-285, jul. 2006.

ENGELHARDT, B. et al. Effect of spironolactone-hydrochlorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, Saint Louis, v. 114, n. 4 Pt 1 , p.619–624, abr. 1989.

EHRNEBO, M. et al. Age Differences in Drug Binding by Plasma Proteins: Studies on Human Foetuses, Neonates and Adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v. 3, n. 4, p.189-93, set. 1971.

ESPINOSA, M. A. F. P. et al. Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, Dordrecht, v. 36, n. 6, p. 1160-1169, dez. 2014.

FEINSTEIN, J. et al. Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *Pediatrics*, Evanston, v. 135, n. 1, p.e99–e108, jan. 2015.

FERREIRA, L. A. et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 58, n.1, p. 82-87, jan./fev. 2012.

FLOR-DE-LIMA, F; ROCHA, G; GUIMARÃES, H. Impact of Changes in Perinatal Care on Neonatal Respiratory Outcome and Survival of Preterm Newborns: An Overview of 15 Years. *Critical Care Research and Practice*, Cairo, v. 2012, n.1, p.1-7, dez. 2012

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Washington, 1997. Disponível em: <  
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>> . Acesso em 01 nov. 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act, Washington, 2016. Disponível em: <  
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf>> . Acesso em: 01 nov. 2016.

GEORGE, D. et al. Postnatal trends in creatinemia and its covariates in extremely low birth weight (ELBW) neonates. *Pediatric Nephrology*, Berlim v. 26, n. 10, p. 1843–1849, out. 2011.

GIACOIA, G.P.; TAYLOR-ZAPATA, P.; ZAJICEK, A. Drug Studies in Newborns: a therapeutic imperative. *Clinics in Perinatology*, Filadélfia, v. 39, n. 1, p. 11–23, mar. 2012.

GONÇALVES, A.C. et al. Drug utilisation profile in the neonatal unit of a university hospital: a prospective observational study in Brazil. *International Journal of Clinical Pharmacy*, Dordrecht, v. 37, n. 4, p.645-655, ago. 2015.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Revista Paulista de Pediatria: Órgão Oficial Da Sociedade de Pediatria de São Paulo*, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 11-17, jan./mar. 2016.

GUIGNARD, J.P.; DUBOURG, L.; GOUYON, J.B. Diuretics in the neonatal period. *Rev Med Suisse Romande*, Lausanne, v. 115, n. 8, p.583–590, ago.1995.

HENSCHER, A. D.; ROTHENBERGER, L. G.; BOOS, J. Randomized Clinical Trials in Children - Ethical and Methodological Issues. *Current Pharmaceutical Design*, Schiphol, v. 16, n. 22, p. 2407-2415, jul. 2010.

HOLME, N.; CHETCUTI, P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*, Melbourne, v. 22, n. 12, p.507-512, dez. 2012.

HSIEH, E. M. et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Clinics in perinatology*, Filadélfia, v. 31, n. 9, p. 811-821, out. 2014.

HSIEN, L. et al. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharmacy World and Science*, Dordrecht, v. 30, n. 5, p. 497-502, out. 2008.

HUANG, E. J. et al. Medications associated with clinical deterioration in hospitalized children. *Journal of Hospital Medicine*, Hoboken, v. 8, n. 5, p. 254-260, maio. 2013.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES BRAZIL. Medicamentos potencialmente perigosos de uso Hospitalar e ambulatorial - listas atualizadas 2015. Disponível em: <<http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2016.

ISMAIL, M. et al. Potential drug-drug interactions in pediatric patients admitted to intensive care unit of Khyber Teaching Hospital, Peshawar, Pakistan: A cross-sectional study. *Journal of Critical Care*, Orlando, v. 40, n. 1, p.243-250, abr. 2017.

JAIN, L. The conundrum of off-label and unlicensed drug usage in neonatology. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 88, n. 6, p.449-451. nov./dez. 2012.

JESTON, S.; MCDONALD, S.; POLLOCK, W. A survey of inotrope and vasopressor line change practices in Australian and New Zealand Neonatal Intensive Care Units. *Journal of Neonatal nursing:JNN*, Hertfordshire, v. 20, n. 2, p.69-76, abr. 2014.

JOHSON, L. et al. Relationship of Prolonged Pharmacologic Serum Levels of Vitamin E to incidence of Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Infants with Birth Weight 1,500 Grams or Less. *Pediatrics*, Evanston, v. 75, n. 4, p. 619-638, abr. 1985.

JOSEPH, P. D.; CRAIG, J. C.; CALDWELL, P. H. Y. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, v. 79, n. 3, p. 357-369, mar. 2015.

KEARNS, G.L. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 349, n. 12, p. 1157-1167, set. 2003.

KIERAN, E. A.; O'CALLAGHAN, N.; O'DONNELL, C.P.F. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 103, n. 4, p. e139-e142, abr. 2014.

KRZYZANIAK, N.; BAJOREK, B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, Londres, v. 7, n. 3, p.102-119, jun. 2016.

KUMAR, P. et al. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *Journal of Pediatrics*, Saint Louis, v. 152, n. 3, p. 412-415, mar. 2008.

LAFORGIA, N. et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International: Official Journal Of The Japan Pediatric Society*, Melbourne, v. 56, n.1, p.57-59, fev. 2014.

LASS, J. et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlim, v. 67, n. 12, p.1263-1271, dez. 2011.

LEE, J.L.; REDZUAN, A.M.; SHAH, N.M. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, Dordrecht, v. 35, n. 6, p. 1025-1029, set. 2013.

LINDELL-OSUAGWU, L. et al. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, Oxford, v. 39, n. 2, p. 144-153, abr. 2014.

MEINERS, M.M.M.A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 332-337, out./dez. 2001.

MURTAZA, G. et al. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, Riyadh, v. 24, n. 2, p. 220-225, mar. 2016.

NEUBERT, A. et al. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort–based analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlim, v. 66, n. 1 p. 87–95, jan. 2010.

O'DONNELL, C.P.; STONE, R.J.; MORLEY, C.J. Unlicensed and offlabel drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, Evanston, v. 110, n. 5, p. 1-4, nov. 2002.

OGUZ, S.S.; KANMAZ, H. G.; DILMEN, U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, Dordrecht, v. 34, n. 1, p. 136-141, fev. 2012.

O'HARA, K. et al. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, v. 80, n. 6, p. 1281-1288, dez. 2015.

OLIVEIRA, T. F.; LIMA-DELLMORA, E.C. High-alert medications in the pediatric care: framework for drug-drug interactions. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 17-23, jul./set. 2013.

PACIFICI, G.M. Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review. *Pharmaceuticals*, Basel, v. 6, n. 9, p.1094-1129, set. 2013.

PAIVA, N. A.; MOURA, C. S. Interações Medicamentosas Potenciais nas Prescrições de Pacientes Pediátricos Hospitalizados, *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 93, n. 4, p. 463-468, out./dez. 2012.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*, Berlim, v. 164, n.9, p.552-8, set. 2005.

PATERNI, M. D. et al. Tiering Drug-Drug Interaction Alerts by Severity Increases Compliance Rates. *Journal Of The American Medical Informatics Association*, Oxford, v. 16, n. 1, p. 40-46, jan./fev. 2009.

- RAKHMANINA, N.Y.; VAN DEN ANKER, J.N. Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Amsterdã, v. 58, n.1, p. 4-14, abr. 2006.
- RATHORE, R. et al. Pharmacoepidemiological study of potential drug interactions in heart and neurological outpatients. *International journal of basic and clinical pharmacology*, Ahmedabad, v. 3, n. 6, p. 1062-1065, nov./dez. 2014.
- REIMCHE, L.; FORSTER, A.J.; VAN WALRAVEN, C. Incidence and Contributors to Potential Drug-Drug Interactions in Hospitalized Patients. *Journal Of Clinical Pharmacology*, Stamford, v. 51, n. 7, p. 1043-1050, jul. 2011.
- RIEDER, M.; HAWCUTT, D. Design and conduct of early phase drug studies in children: challenges and opportunities. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, v. 82, n.1, p. 1308-1314, jun. 2016.
- RIOU, S. et al. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatrica*, Estocolmo, v. 104, n. 5, p.e228-31, maio. 2015.
- ROBERTSON, A F. Reflections on Errors in Neonatology: II. The “Heroic” Years, 1950 to 1970. *Journal Of Perinatology: Official Journal Of The California Perinatal Association*, Filadélfia, v. 23, n. 2, p. 154-61, mar. 2003.
- ROSSIGNOLI, P.S.; GUARIDO, C.F.; CESTARI, I.M. Ocorrência de Interações Medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p.104-107, out./dez. 2006.
- ROTH-CLINE, M.; NELSON, R.M. Ethical Considerations in Conducting Pediatric and Neonatal Research in Clinical Pharmacology. *Current pharmaceutical design*, Schiphol, v. 21, n. 39, p. 5619-35, nov. 2015.
- SAAVEDRA, I. et al. Farmacocinetica de Medicamentos de Uso Pediatrico – *Revista Chilena de Pediatría*, Santiago, v. 79, n. 3, p. 249 – 58, jun. 2008.
- SALE, S. M. Neonatal apnoea. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, Amsterdã, v. 24, n. 3, p. 323-36, set. 2010.
- SANTOS, D.B..et al. Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlim, v. 64, n. 11, p. 1111 – 18, nov. 2008.
- SHAH, S.S. et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, Chicago, v. 161, n. 3, p. 282-90, mar. 2007.
- SHANE, A.L.;STOLL, B.J. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *The Journal Of Infection*, Londres, v. 68, n. 1, p.S24-32, jan. 2014.



- SILVA, J. et al. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital. *Acta Médica Portuguesa*, Lisboa, v. 28, n. 3, p. 297-306, maio./jun. 2015.
- SMITHBURGER, P. L.; KANE-GILL, S. L.; SEYBERT, A. L. Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *The International Journal of Pharmacy Practice*, Londres, v. 20, n. 6, p. 402-408, dez. 2012.
- SOUZA JR, A.S. et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics*, Londres, v. 16, n.1, p. 1-10, jan. 2016.
- TAYMAN, C.; RAYYAN, M.; ALLEGAERT, K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, Littleton, v. 16, n. 3, p.170-84, jul. 2011.
- TRAMONTINA, M.Y. et al. Use of non-formulary drugs in children at a Brazilian teaching hospital: a descriptive study. *Pharmacy Practice*, Granada, v.11, n.1, p.17-23, jan-mar. 2013.
- TURNER, M. A. Clinical trials of medicines in neonates: the influence of ethical and practical issues on design and conduct. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, v. 79, n. 3, p. 370-8, mar. 2014.
- UIJTENDAAL, E. V. et al. Analysis of potential drug–drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*, Carlisle, v. 34, n. 3, p. 213-219, mar. 2014.
- WILES, J. R.; VINKS, A. A.; AKINBI, H. Federal Legislation and the Advancement of Neonatal Drug Studies. *The Journal of Pediatrics*, Saint Louis, v. 162, n. 1, p. 12-5, out. 2012.
- WINDORFER, A.; KUENZER, W.; URBANEK, R. The Influence of Age on the Activity of Acetylsalicylic Acid-Esterase and Protein-Salicylate Binding. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlim, v. 7, n. 3, p. 227-31, nov. 1974.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components - *WHO Policy Perspectives on Medicines*, Genebra, n. 005, p. 1-6, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Rational Use of Drugs. *Report of the Conference of Experts*. Genebra, 1985.
- YEH, M. L. et al. Potential drug–drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Computer methods and programs in biomedicine*, Amsterdam, v. 113, n. 1, p. 15-22, jul. 2014.



**ANEXO A – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY***

**Title:** Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care.

**Authors:**

\* Haline Tereza Matias de Lima Costa <sup>1,2</sup> - Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN, Av. General Gustavo Cordeiro de Farias. Petrópolis, Natal-RN 59012-570, Brazil. Phone: +55 84 98148. E-mail: [halinetcosta@gmail.com](mailto:halinetcosta@gmail.com).

Tatiana Xavier da Costa <sup>1,2</sup> - Maternidade Escola Januário Cicco, Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN, Av. Nilo Peçanha, 259, Petrópolis, Natal-RN 59012-300, Brazil. Phone +55 84 99633 1619; Fax +55 84 3342 9833. E-mail: [tatycx1000@gmail.com](mailto:tatycx1000@gmail.com).

Rand Randall Martins <sup>1,3</sup> - Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN, Av. General Gustavo Cordeiro de Farias. Petrópolis, Natal-RN 59012-570, Brazil. Phone: +55 84 98148 7424; Fax +55 84 3342 9833. E-mail: [randrandall@gmail.com](mailto:randrandall@gmail.com).

Antonio Manuel Gouveia de Oliveira <sup>1,3</sup> - Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN, Av. General Gustavo Cordeiro de Farias. Petrópolis, Natal-RN 59012-570, Brazil. Phone: +55 84 98148 7424; Fax +55 84 3342 9833. E-mail: [oliveira.amg@gmail.com](mailto:oliveira.amg@gmail.com).

**Author affiliations**

1. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Pharmacy Department, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil.
2. Multiprofessional Health Residency Program, Maternidade Escola Januário Cicco, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande Norte, Natal, RN, Brazil.
3. Pharmacy Department, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil.

**Corresponding author:** \*Haline Tereza Matias de Lima Costa

**Keywords:** drug utilization, off-label drugs, unlicensed drugs, neonate, critical care

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the use of off-label and unlicensed medicines in a neonatal intensive care unit (NICU) of a teaching maternity hospital specialized in high risk pregnancy.

**Methods:** The prospective cohort study was conducted between August 2015 and July 2016.

All newborns admitted in the NICU who had at least one medication prescribed and a hospital stay longer than 24 hours were included. The classification of off-label and unlicensed drugs

for the neonatal population according to the Food and Drug Administration criteria was done based on the DrugDex-Micromedex® database. **Key findings:** A total of 17421 medication

items were analyzed in 3935 prescriptions of 220 newborns. The proportion of newborns exposed to off-label drugs was 96.4%, and to unlicensed medicines was 66.8%. About one-

half (49.3%) of the medication items were off-label and 24.6% were unlicensed. The main reason for off-label and unlicensed classification was, respectively, frequency of

administration and the administration of adaptations of pharmaceutical forms. **Conclusion:**

Although there are actions to encourage the development of pharmacological studies with neonates, this study also observed a high rate of prescription and exposure of newborns to off-label and unlicensed drugs in NICUs and pointed out areas of neonatal therapy that require scientific investment.

## INTRODUCTION

Newborns represent a patient population with special concerns regarding drug therapy, because prematurity and low birth weight may have a significant effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of many drugs, making the administration of medicines rather delicate. <sup>[1-2]</sup> Newborns can be admitted to a neonatal intensive care unit (NICU) for several reasons, including extreme prematurity or complications from delivery, <sup>[3-5]</sup> where they receive multiprofessional care and are often administered medicines that do not have proof of safety and efficacy obtained from randomized clinical trials in this patient population. <sup>[6-7]</sup>

Several international organizations have encouraged the conduct of pharmaceutical clinical trials with newborns <sup>[6-8]</sup> in an attempt to overcome a number of barriers that have been identified, such as ethical issues involving this vulnerable population, low accrual rates because of the small size of this population, small volume of biological samples that can be obtained from neonates, changing pharmacokinetics and pharmacodynamics with the postnatal age, as well as financial considerations. <sup>[6,7]</sup>

Despite this effort, the use off-label and unlicensed drugs has been repeatedly reported in the literature. <sup>[4, 5, 9-12]</sup> Off-label drugs are defined as medicines being administered in indications, dosages and routes of administration that are not in conformity with the marketing authorization issued by the country's regulatory agency. Unlicensed drugs are medicines without registration, without a marketing authorization (imported), contraindicated for neonatal use, as well as those that are adapted or manipulated by health care professionals. <sup>[13-14]</sup>

The incidence of off-label and unlicensed medicines prescribed in NICU varies from 34% to 95.6% and from 5.7% to 34.6%, respectively. <sup>[4, 5, 10-12, 14-18]</sup> Furthermore, 44% to 100% of

all neonates hospitalized at NICUs are administered at least one off-label or one unlicensed medicine. [5, 10, 11, 14, 16, 17] This large variation in published results is mainly due to different study designs, to variations in the clinical settings or in the study populations, as well as on the adopted definition of off-label and unlicensed drugs. For example, some studies considered contraindicated medicines as off-label drugs while others classified them as unlicensed. [13, 17-20] Other studies did not consider medicines contraindicated to neonates. [11, 16] Still others considered parenteral nutrition and intravenous hydration as unlicensed medicines. [4, 15] Two prospective studies defined off-label drugs only in one aspect, the child age. [5, 17] Additionally, two large studies were based on a retrospective analysis of nationwide patient databases. [21, 22]

Because of the heterogeneity of the published results, there is no clear picture yet of the magnitude of the problem and of the potential risks to which the neonate population is exposed within NICUs. The lack of information about the safety and efficacy of drugs increases the risk of poor clinical outcomes, of adverse drug reactions (ADR) and medication errors when off-label and unlicensed medicines are prescribed to neonates. [10, 15, 23] These risks are increased in this hospitalized population because, at NICUs, there are typically multiple drugs prescribed mostly to preterm babies with low birth weight, and those two characteristics have significant impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. [15]

Therefore we aimed to evaluate the issue of off-label and unlicensed drug utilization in the setting of a NICU, through a prospective cohort study conducted on consecutive newborns admitted to a NICU of a referral maternity hospital throughout a full 12-months period.

## **METHODS**

This study was approved by the Institutional Review Board under the number 580.201/2014 and all legal representatives authorized the participation of their children in the study by signing an informed consent form. During a full year, from August 2015 to July 2016, we conducted a prospective cohort study in the NICU of a teaching maternity hospital, which is a referral centre for high risk pregnancy, women health, gynaecological surgery, and paediatric cardiac malformations. During the study period, all neonates admitted to the NICU were evaluated for inclusion. Inclusion criteria were: newborns who were admitted at the NICU for longer than 24 hours, who had at least one drug prescribed during the stay, and whose parents signed an informed consent form. Infants over 28 days of life, newborns with a second admission during the study period, and newborns who were prescribed only with parenteral nutrition, continuous intravenous hydration, oxygen therapy, blood products or electrolytes, were excluded.

From each newborn, data was collected on gender, gestational age (GA), birth weight, APGAR score, admission diagnosis, length of stay, and information on all drugs administered during NICU stay (generic names, indication for use, dosage, frequency and route of administration).

All prescribed medicines were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and categorized as labelled, off-label or unlicensed according to the Food and Drug Administration (FDA) approval criteria, available in the DrugDex-Micromedex® database.<sup>[24]</sup> The drugs were considered unlicensed if: (1) their use was contraindicated for use in neonates, (2) they were extemporaneous preparations that were manufactured or modified by the nurses, and (3) they were imported drugs without a marketing authorization in this country. The off-label category included all medicines in

which the prescription was not in conformity with the summary of product characteristics regarding age, clinical indication, dose, frequency, or route of administration.

#### Statistical analysis

Based on the average admission rate at the NICU, we estimated that 220 newborns would be included during the study period, to which about 12,000 medication items would be prescribed. This sample size allowed the estimation of the percentage of prescribed unlicensed drugs with an accuracy within 0.9 percentage points, and the percentage of off-label prescriptions with an accuracy within 0.8 percentage points, with 95% confidence. With a sample of 12,000 medication items we expected, based on the results of a prior pilot study, that 6,600 (55%) will be unlicensed drugs and 3,840 (32%) off-label drugs. Therefore, the maximum error of the estimates obtained in the group of unlicensed drugs would be less than 1.2 percentage points and in the group of off-label drugs would be less than 1.6 percentage points, with 95% confidence. These accuracy levels were considered adequate for the research objectives.

The newborns were categorized according to GA as term ( $\geq 37$  weeks), preterm (between 28 weeks and 36 weeks and 6 days), and extremely preterm ( $< 28$  weeks). Based on the birth weight, the new-borns were categorized in non-low birth weight ( $>2500$  g), low birth weight ( $< 2500$  g), very low birth weight ( $<1500$  g), and extremely low birth weight ( $< 1000$  g).

Descriptive statistics are presented for demographic and clinical data as number and percentage or mean  $\pm$  standard deviation. Exact binomial 95% confidence intervals (CI) are presented for the proportion of off-label and unlicensed drugs, the proportion of newborns exposed to these drugs, the number of drugs prescribed per neonate, the distribution of these drugs by ATC classification, the dosage forms and the routes of administration used. The



statistical analysis was performed using Stata release 11 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

## RESULTS

From August 2015 to July 2016, 308 newborns were eligible for the study. From these, 14 parents refused participation and the parents of 74 newborns could not be located. The final analysis set consisted of 17421 prescribed items in 3935 prescriptions from 220 newborns, of which 102 (46.3%) were females, 43 (19.5%) were term, 134 (60.9%) preterm, and 43 (19.5%) were extremely preterm. The mean GA was  $32.4 \pm 4.4$  weeks, (range 23.4 to 42.4 weeks) and the mean NICU stay was  $18.3 \pm 19.4$  days (median=12 days, range 1 to 106 days). The characteristics of the study population are summarized in Table 1.

The number of prescriptions and the number of prescribed medicines per patient were, respectively,  $17.9 \pm 19.2$  (median 11) and  $8.2 \pm 6.2$  (median 7, range 1 to 33). In extremely preterm babies, the average number of prescriptions was  $34.5 \pm 28$  and the average number of prescribed drugs was  $13.7 \pm 6.6$ . Thirteen neonates received more than 20 different drugs and two newborns had more than 30 medicines prescribed during the hospitalization.

Of the 17421 items prescribed to the patients, 27.9% ( $n= 4868$ ) were antimicrobials for systemic use, followed by agents acting on the alimentary tract and metabolism ( $n= 4245$ , 24.4%), nervous system ( $n= 3536$ , 20.3%), cardiovascular system ( $n= 2324$ , 13.3%) and respiratory system ( $n= 1369$ , 7.9%).

Almost half of the medication items prescribed to the newborn are off-label drugs ( $n= 8591$ , 49.3%, 95% CI 48.6%-50.1%) and the remaining are almost equally divided between unlicensed drugs ( $n= 4278$ , 24.6%, 95% CI 23.9%-25.2%) and labelled drugs ( $n= 4552$ , 26.1%, 95% CI 25.5%-26.8%). Of the 220 neonates, almost all of them (212, 96.4%, 95% CI

93.0%-98.4%) are exposed to at least one off-label drug, and about two-thirds (147, 66.8%, 95%CI 60.1%-73.0%) to at least one unlicensed drug. One hundred percent of the extremely premature and of the extremely low birth weight babies are exposed to off-label medicines. Table 2 presents the prevalence of newborns administered off-label and unlicensed drugs according to GA and birth weight. Only one baby had neither off-label nor unlicensed drugs prescribed, and 140 (63.6%, 95%CI 56.9%-70.0%) of neonates have both medicines prescribed during the stay at the NICU. The main reasons for the classification of off-label use (Table 3) are dosage and frequency of administration not in conformity with the summary of the product characteristics, which are observed in about 40% of off-label prescriptions.

Table 4 shows the frequency of off-label and unlicensed prescribing within each ATC class. Among the more often used medicines, anti-infectives for systemic use are prescribed as off-label in 79.0% of the cases, drugs acting on the nervous system in 48.0%, on the respiratory system in 95.0% and cardiovascular agents in 53.9%. There was a high prevalence of intravenous administration among off-label drugs, with fentanyl being the most prescribed off-label drug ( $n=1358$ ), followed by gentamicin ( $n= 1197$ ) and aminophylline ( $n= 1042$ ). Fentanyl was considered off-label because of the patient age, gentamicin because of the selected dose and frequency of administration, and aminophylline because of the indication, being often prescribed for neonatal apnoea.

Among unlicensed drugs, agents acting on the nervous system were the most prescribed medications ( $n= 1759$ ), with caffeine ( $n= 1226$ ) and phenobarbital ( $n= 487$ ) being the most frequent. Adaptations of solid cardiovascular drugs, such as hydrochlorothiazide, spironolactone and furosemide, to liquid formulations accounted for 15.1% of unlicensed medicines. Table 5 shows in detail the most prescribed medicines and their respective classifications.

## DISCUSSION

The present study analysed prospectively the labelling status of drug therapy of newborns hospitalized in a NICU of a Brazilian teaching hospital over a whole year. The results show that during NICU stay nearly all newborns are exposed to off-label medicines and about two-thirds to unlicensed drugs. Off-label prescription of drugs is highly prevalent in NICUs, as well as prescription of unlicensed medications, occurring in about half and one-quarter of the prescriptions, respectively. Fentanyl, gentamicine and aminophylline are the drugs most commonly prescribed as off-label, and caffeine and phenobarbital the most common unlicensed drugs used in NICUs. Adaptations of drug formulations represent a significant proportion of unlicensed use of medicines.

A small number of studies have addressed this issue. A prospective British study conducted in a NICU over a period 13 weeks evaluated 455 prescriptions in 70 neonates, and reported that 54.7% of the prescriptions were of off-label and 9.9% of unlicensed drugs, and that 90% of the newborns were exposed to at least one unlicensed or one off-label medicine. In that study, benzylpenicillin and caffeine were the most prescribed off-label and unlicensed drugs, respectively.<sup>[25]</sup> An Australian prospective study at a NICU during 10 weeks on a sample of 97 newborns and 1442 prescription items compared the prescriptions with the Australian Prescription Products Guide 2002 and concluded that 47% of drugs were prescribed as off-label and 11% were unlicensed, with 93% of the extremely low birth weight newborns receiving off-label or unlicensed drug or both.<sup>[10]</sup>

A prospective short Italian study conducted at a NICU for 2 months in 34 neonates observed that 50% of the prescriptions from a total of 176 were off-label, mainly because of age, and 12% were unlicensed, mostly for drugs for the respiratory system and for blood and blood forming organs.<sup>[15]</sup> Another small study conducted for one month in an Italian NICU

analysed 88 treatments given to 38 newborns and concluded that 53% were off-label or unlicensed, and that there was no proportional difference of these agents between premature and full-term babies, contradicting the results obtained in the previously mentioned study, which reported that full-term newborns received more off-label drugs than preterms.<sup>[14]</sup>

A longer research about the use off-label and unlicensed drugs in NICUs was carried out in Germany over 11 months and enrolled 181 neonates who had been prescribed 1978 drugs, finding that 70% of all newborns received at least one off-label or unlicensed drug.<sup>[5]</sup> Although this study had a significant number of patients and longer duration than the other studies mentioned above, the licensing status did not consider drug dose, indication, frequency of administration and route of administration, only the licensing for age. In another large study conducted during six month with data collect twice weekly in two Estonian tertiary care centres, the licensing status of medicines given to newborns hospitalized in NICUs based on 1981 prescriptions to 348 newborns showed that all preterm babies received at least one off-label or unlicensed drug.<sup>[17]</sup>

The authors of that study also pointed out the existence of huge differences in neonatal drug information between three consulted information sources. This was confirmed by another prospective study conducted in 17 Turkish NICUs that recorded all prescriptions in the first 24 hours of admission and analysed 1315 prescriptions from 464 neonates, concluding that 62.3% of the all drugs prescribed were considered off-label or unlicensed according to the national database but only 47.6% according to a paediatric dosage handbook, due to the lack of data on the use of these medicines in neonatology.<sup>[18]</sup>

A Malaysian survey developed in three paediatric units, including a NICU, analyzed the incidence of off-label and unlicensed medication among hospitalised children and risk factors associated with the prescription of these agents.<sup>[12]</sup> After eight weeks, 86 neonates

from a total of 194 participants were admitted to the NICU and these patients had more off-label and unlicensed prescriptions than children hospitalized in a paediatric intensive care unit and a paediatric high dependency unit. As risk factors for off-label and/or unlicensed medicines, the authors found young age, especially neonates, length of stay and total number of drugs prescribed.<sup>[12]</sup>

In another European prospective study, conducted in Ireland during two months and analysing 900 prescriptions from 110 neonates, 76% of neonates received an off-label drug and 47% an unlicensed drug. All extremely prematures received at least one off-label (most prescribed were benzylpenicillin and gentamicin) and unlicensed (most prescribed was caffeine) medicine.<sup>[16]</sup>

During one month, the drug therapy of eight tertiary-level NICUs of southern Italy was studied in 126 neonates receiving 483 prescriptions, showing that 46.6% of prescriptions were off-label and 11.4% unlicensed drugs, that furosemide was the most prescribed off-label drug, and that unlicensed drugs were more often prescribed to preterm babies because caffeine was the most prescribed unlicensed medicine.<sup>[4]</sup> In Brazil, a retrospective study evaluated the licensing status of medicines given to 192 newborns from the analysis of 3290 prescriptions, of which 95.6% were of off-label drugs and 11.2% unlicensed drugs, with the highest frequency of these medicines in neonates with gestational age less than 28 weeks.<sup>[11]</sup>

Therefore, there is clear evidence that the prescription of off-label and unlicensed medicines to newborns treated in NICUs is a worldwide practice, with about half the medications prescribed off-label. Not unexpectedly, a number of undesirable consequences have been reported in this population, such as increased risk of ADRs and of medication errors.<sup>[15, 23]</sup> It is apparent from our cohort, as well as from several published studies, that systemic anti-infectives are the most prescribe drugs, with gentamicin being the antimicrobial

most used in an off-label manner. This aminoglycoside often composes the first treatment regimen for neonatal sepsis, especially in very low birth weight infants.<sup>[26]</sup> As this drug is prescribed off-label regarding dosage and frequency of administration, this should be taken as an argument towards the individualization of gentamicin therapy through the development of pharmacokinetic models for neonates, thereby minimizing the risks of renal and internal ear toxicity,<sup>[25]</sup> as well as of medication errors associated with administration intervals of 24, 36 or 48 hours that are commonly prescribed in neonatology, as was shown in a study.<sup>[23]</sup>

In order to minimize neonatal pain, which is a contributing factor for an increase in morbidity and mortality among neonates,<sup>[27, 28]</sup> the high-alert medication fentanyl was the most prescribed analgesic, and it was the main prescribed off-label drug regarding age in our cohort. The choice of the analgesic varies according the profile and practice of each NICU. For example, studies in Australia and Ireland have also found that opioids are among the most prescribed drugs in neonates, but in their case morphine, rather than fentanyl, is the most commonly prescribed opioid.<sup>[10,16]</sup> The fact that opioid analgesics are among the most frequently prescribed off-label medications for neonates is disturbing, considering that for the Institute for Safe Medication Practices this pharmacological group belongs to the group of high-alert medicines that, if incorrectly administered, have an increased risk of causing significant damage to the patient, including death.<sup>[29]</sup>

In respect to drugs acting on the respiratory system, aminophylline was the most often used off-label drug. Again, this is a reason for patient safety concerns, because this xanthine has a narrow therapeutic window, frequently causing ADRs, such as tachycardia,<sup>[30]</sup> especially if cardiovascular drugs like dobutamine and dopamine are administered concomitantly.

Regarding unlicensed drugs, we estimate that two-thirds of the neonates are exposed to them and that prematurity influences the use of these agents. Actually, the most often prescribed unlicensed medicine was caffeine, a therapeutic alternative for neonatal apnoea, a disease that affects newborns under 37 weeks of gestation and virtually all extremely premature babies.<sup>[30]</sup> Caffeine citrate has recently been licensed in Brazil for parenteral and oral administration, but the magistral preparation of caffeine is still widely used because of its lower cost to the public health service.

The conversion of solid to liquid pharmaceutical forms represents about one-sixth of the unlicensed drugs administered in NICUs, and this practice occurs mostly with cardiovascular medicines because of the unavailability in the market of liquid formulations adequate for administration to the neonatal population, a reality observed in several other countries.<sup>[10, 18, 19, 25]</sup> As a rule, pharmaceutical adaptations for children, commonly performed by nurses from tablets or other solid formulations for adult use, present insufficient data on their chemical and physical stability, and are not prepared in an adequate environment that complies with sanitary regulations. This practice also contributes to inaccuracy of the dose and may even cause obstruction of nasogastric tubes when administered through them.<sup>[15, 31, 32]</sup>

Our study adds up to a small but growing body of literature showing that neonates are exposed to medication hazards because of the lack of evidence on efficacy, safety and dosage of drugs commonly used to treat serious conditions in this population, such as neonatal sepsis or respiratory distress. Certainly, the ideal solution to this problem would be to conduct pharmacokinetic studies and clinical trials in this population, in addition to the production of pharmaceutical forms adequate for newborns. Until that is done, which is rather unlikely, the best measure to improve the safety of newborns in NICUs is to increase the awareness of the

health care team to the issue of off-label and unlicensed prescription. The pharmacists may have an important role in this matter, given their knowledge about information sources on chemical and physical stability of active principles and excipients, and on the correct preparation of magistral formulations, in addition to monitoring the drug therapy.<sup>[34]</sup>

The main limitation of this study is to have been conducted at a single centre, where local clinical practices may diverge somewhat from those of other regions and countries. On the other hand, the study has several methodological aspects that contribute to the validity of the estimates, such as the prospective cohort design with follow-up of neonates until NICU discharge, the 12 months enrolment period avoiding possible seasonal trends on prescription, the selection of a widely recognized drug information source, and the large sample size.

## **CONCLUSIONS**

The use of off-label medicine affects almost all neonates hospitalized in a NICU, regardless of gestational age and birth weight. The unlicensed use, which is not as frequent as off-label use, is still relevant, however, since the use of unlicensed agents increases with prematurity. Antimicrobials for systemic use, drugs acting on the nervous system, as well as respiratory system and cardiovascular drugs, are the medicines most often implicated in off-label use, while unlicensed prescriptions are mainly of the nervous, cardiovascular and alimentary tract classes.

Due to the high number of off-label and unlicensed drugs prescribed for neonate, efforts are still required for pharmaceutical companies and government to invest in clinical trials to prove safety, efficacy and quality of neonatal pharmacotherapy, including the production of pediatric formulations, once adaptations of pharmaceutical forms may compromise patient safety.



There are a large area to be investigated by pharmacy professional, whether in clinical research, pharmacokinetic tests, clinical pharmacy or in the field of pharmaceutical technology.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank IC1 Natalee Mendonça for her assistance in data collection.

## **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

The study was approved by the Ethics Committee for Research of the University Hospital Onofre Lopes under the number 580.201/2014 in 25 April 2014. The study complied with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Before any data had been collected, the patients' legal representatives were explained about the objectives, procedures and risks of the study and signed an informed consent form authorizing the participation of their babies.

## **CONFLICTS OF INTEREST:**

None declared.

## **FUNDING**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## **REFERENCES**

1. Allegaert R, Van der Anker JN. Clinical Pharmacology in Neonates: Small Size, Huge Variability. *Neonatology* 2014; 105(4): 344-349.
2. Tayman C et al. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16(3): 170-184.
3. Flor-de-Lima F et al. Impact of Changes in Perinatal Care on Neonatal Respiratory

- Outcome and Survival of Preterm Newborns: An Overview of 15 Years. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012(1): 1-7.
4. Laforgia N et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int* 2014; 56(1): 57–59.
  5. Neubert A et al. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(1): 87–95.
  6. Giacoia GP et al. Drug Studies in Newborns: A Therapeutic Imperative. *Clin Perinatol* 2012; 39(1): 11-23.
  7. Wiles JR et al. Federal legislation and the advancement of neonatal drug studies. *J Pediatr* 2013; 162(1): 12-15.
  8. Cuzzolin L. Off-label drug in the newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2014; 3(2): 1-8.
  9. Du W et al. Changing Patterns of Drug Utilization in a Neonatal Intensive Care Population. *Am J Perinatol* 2006; 23(5): 279-285.
  10. O'Donnell CP et al. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care. *Pediatrics* 2002; 110(5): e52.
  11. Souza AC Jr et al. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr* 2016; 16(1): 1-10.
  12. Lee JL et al. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm* 2013; 35(6): 1025-1029.
  13. Santos DB et al. Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(11): 1111 –1118.
  14. 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* 2010; 32(2): 120–124.
  15. Dell'aera M et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci* 2007; 29(4): 361–367.
  16. Kieran EA et al. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr* 2014; 103(4): e139–e142.
  17. Lass J et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(12): 1263-1271.
  18. Oguz SS et al. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(1): 136-141.

19. Di Paolo ER et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006; 136(1): 218-222.
20. Blanco-Reina E et al. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones *off-label*. *Med Intensiva* 2015; 40(1): 1-8.
21. Clark RH et al. Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data Set. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1979-1987.
22. Hsieh EM et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Peinatol* 2014; 31(9): 811-821.
23. Conroy S. Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 2011; 96(3): 305-306.
24. Reuters T: Thomson Micromedex database. In. New York: Thomson Reuters; 2016. Available at <http://www-micromedexsolutions-com.ez18.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian> (Last accessed April 2017).
25. Conroy S et al. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(3): F142-F144.
26. Camacho-Gonzalez A et al. Neonatal Infectious Diseases Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60(2): 367-389.
27. Anand KJ. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics* 2007; 119(3): 605-607.
28. Aranda JV et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther* 2005; 27(6): 877-899.
29. Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-alert medications. Available at: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedicationLists.asp>. Accessed 18 Feb 2017 (Last accessed March 2017).
30. Balain M, Oddie S. Management of apnoea and bradycardia in the newborn. *Paediatr Child Health* 2013; 24(1): 17-22.
31. Shah SS et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(3): 282-290.
32. Hsien L et al. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci* 2008; 30(5): 497-502.
33. Turner MA, Shah U. Why are Excipients Important to Neonates? *Curr Pharm Des* 2015; 21(39): 5680-5687.
34. Krzyzaniak N et al. Review of drug utilization patters in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(6): 612-620.

**Table 1** Patient characteristics of the study population

Variable		
Female gender (n, %)	101	46.3
Gestational age (weeks)	32.4	4.4
Gestational age classification (n, %)		
Extrem preterm	43	19.5
Preterm	134	60.9
Term	43	19.6
Birth weight (g)	1932.7	1127.6
Birth weight classification (n, %)		
Non-low birth weight	54	24.6
Low birth weight	79	35.9
Very low birth weight	50	22.7
Extremely low birth weight	37	16.8
APGAR score		
1 min	6.6	2.4
5 min	8.1	1.4
Cause for NICU admission (n, %)		
Respiratory system	127	57.7
Prematurity	21	9.5
Nervous system	16	7.3
Infectious disease	14	6.4
Other	32	14.5

Data are mean  $\pm$  standard deviation unless otherwise indicated.

**Table 2** - Prevalence of newborns administered off-label and unlicensed medicines in an Intensive Care Unit according to gestational age and birth weight.

Classification	Off-label				Unlicensed			
	n=212				n=147			
	<i>n</i>	%	95%CI		<i>n</i>	%	95%CI	
<b>Gestational age</b>								
Extremely preterm	43	100	91.8	100.0	33	76.7	61.4	88.2
Preterm	128	95.5	90.5	98.3	86	64.2	55.4	72.3
Term	41	95.3	84.2	99.4	28	65.1	49.1	79.0
<b>Birth weight</b>								
Extremely low	37	100	90.5	100.0	28	75.7	58.8	88.3
Very low	47	94.0	83.4	98.7	41	82.0	68.6	91.4
Low	77	97.5	91.1	99.7	49	62.0	50.4	72.7
Non-low	51	94.4	84.6	98.8	29	53.7	39.6	67.4

**Table 3.** Reasons for the classification of off-label drug use in newborns in an Intensive Care Unit

Reasons	Patients n=220		Prescriptions n=17421	
	n	%	n	%
Age	157	71.4	2151	12.3
Indication	156	70.9	1395	8.0
Dose	190	86.4	3310	19.0
Frequency	185	84.1	3435	19.7
Route	56	25.5	1036	5.9

**Table 4 -** Frequency of off-label and unlicensed drug prescription within each ATC category.

ATC category	Off-label		Unlicensed	
	n	%	n	%
Alimentary tract and metabolism	186	4.4	1461	34.4
Blood and blood forming organs	23	4.0	17	3.0
Cardiovascular system	1253	53.9	805	34.6
Dermatological	20	8.4	200	83.7
Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	98	100.0	0	0.0
Anti-infectives for systemic use	3844	79.0	0	0.0
Anti-neoplastic and immunomodulating agents	4	100.0	0	0.0
Musculo-skeletal system	23	100.0	1	100.0
Nervous system	1697	48.0	1759	49.7
Anti-parasitic products, insecticides and repellents	0	0.0	2	100.0
Respiratory system	1301	95.0	26	1.9
Sensory organs	133	100.0	7	5.3
All other therapeutic products	9	90.0	0	0.0

**Table 5** Frequency distribution of medicines prescribed as off-label and unlicensed according to FDA criteria.

Medicine	Off - label		Unlicensed		Prescriptions	
	n	%	n	%	n	%
Fentanyl	1358	15.8			1358	7.8
Caffeine			1226	28.6	1226	7.0
Gentamicin	1197	13.9			1197	6.9
Aminophylline	1042	12.1			1043	6.0
Furosemide	553	6.4	127	3.0	757	4.3
Meropenem	653	7.6			653	3.7
Ampicillin	574	6.7			587	3.4
Phenobarbital			487	11.4	487	2.8
Dobutamine	435	5.1			435	2.5
Cefazolin	383	4.5			383	2.2
Cefepime	345	4.0			345	2.0
Vancomycin	189	2.2			329	1.9
Amikacin	328	3.8			328	1.9
Hydrochlorothiazide			324	7.6	324	1.9
Spirolactone			286	6.7	286	1.6
Other	1534	17.9	1828	42.7	7683	44.1



## ANEXO B – REGRAS DO PERIÓDICO *JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY*

**JPP** JOURNAL OF Pharmacy and Pharmacology

ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY

**Journal of Pharmacy and Pharmacology**

© Royal Pharmaceutical Society

Edited By: D Jones, Queen's University of Belfast, UK  
Impact Factor: 2.405  
ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2016: 130/256 (Pharmacology & Pharmacy)  
Online ISSN: 2042-7158

SEARCH  
In this journal  
Advanced > Saved Searches >

An official journal of the Royal Pharmaceutical Society

### *Author Guidelines*

#### **Contacts for author queries:**

Editorial Office (for submission queries and papers under review): [JPPedoffice@wiley.com](mailto:JPPedoffice@wiley.com)

Production Editor (for accepted and published papers only): [jphp@wiley.com](mailto:jphp@wiley.com)

#### **Editorial Policy**



*Journal of Pharmacy and Pharmacology* employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to the Journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism.

*Journal of Pharmacy and Pharmacology* considers all manuscripts on the strict condition that they have not been published already, nor are they under consideration for publication or in press elsewhere.

*Journal of Pharmacy and Pharmacology* publishes manuscripts pertaining to the design, delivery and mechanism of action of drugs and dosage forms with a view to developing and improving current therapeutic drug strategies. The Journal publishes original research papers, critical reviews, mini reviews and short communications.

Contributions to *Journal of Pharmacy and Pharmacology* will be subjected to review at the discretion of the Editorial Office and papers accepted may be subject to editorial revision.

Decisions regarding acceptability will be made on the basis of the quality of science, the contribution of the work to the field, the suitability of the work for the Journal and the presentation of the manuscript. Contributions submitted by the Journal's Editors and Editorial Board members are subject to the same peer review standards as papers submitted by all other authors. We aim to present authors with an initial decision regarding the acceptability of submitted papers within ten weeks of receipt of the manuscript.

## **Manuscript Preparation**

### **General guidelines**

- All contributing authors of a manuscript should include their full name, affiliation, postal address, telephone and fax numbers and email address on the cover page of the manuscript. One author should be identified as the corresponding author.
- For all manuscripts non-discriminatory (inclusive) language should be used.
- Authors are urged to be succinct, to use the minimum number of tables and figures necessary and to avoid repetition of information between these two media. Given the competition for space within the journal, the length of submission in relation to its likely contribution will be taken into account with regard to acceptability. Guidelines on length are provided below.
- The pages and lines of the manuscript must be numbered.

### **Ethical guidelines**

- Authors should supply a conflict of interest statement with their submitted manuscript, detailing any financial or personal relationships that may bias their work, or a declaration that they have no conflicts of interest to disclose.
- Original research studies involving animals or human volunteers must include details of ethical approval. These should include:
  - (a) the name of the Institutional Review Board or Ethics Committee that approved the study and all protocols,
  - (b) the date of this approval and
  - (c) the number of the certification or document which verified approval of the study.

- Identifying details of patients and study participants should be omitted. If identifying information is essential for scientific purposes, or if there is any doubt about the adequacy of the anonymity protection used, the patient (or parent/guardian) must give written informed consent for publication. Authors should provide this statement of informed consent upon submission of the manuscript.
- Manuscripts reporting randomised controlled trials should include a checklist and flowchart in accordance with the [CONSORT Statement](#) guidelines. The checklist should be submitted as a supplementary file, and the flowchart as a figure.
- Systematic reviews must be submitted together with a checklist and flowchart in accordance with the [PRISMA guidelines](#). The checklist should be submitted as a supplementary file, and the flowchart as a figure.

Further information can be found in our [Ethical Guidelines document](#).

### **Chemical Composition of Extracts from Natural Products**

All extracts from natural products should be fully characterised to ensure that full details of the chemical composition is known. For this purpose, separative methods (e.g. HPLC) following by structural elucidation methods are required (e.g. spectroscopy). Furthermore, an HPLC chromatograph should be included, where appropriate.

### **Language**

Manuscripts are accepted only in English. Authors whose first language is not English are recommended to ask a native speaker to proofread their manuscript before submission. There are also a number of services that provide mentoring, advice and copyediting to support authors unfamiliar with writing academic research papers for publication in international journals. Authors are encouraged to make use of services such as [AuthorAID](#) if necessary.

### **Format**

For ease of submission authors are welcome to submit new manuscripts in a single PDF file, in any format or layout as long as the manuscript is complete and can be used by reviewers. If you are invited to revise your manuscript, or if it is accepted, you will be asked to format your manuscript according to the journal layout style described on this page.

## **Original research papers**

Original research papers should not exceed 4000 words.

### **Abstract**

- Structured abstracts are required for all papers and should include objectives, methods, key findings and conclusions.
- Approximate length: 200 words

### **Keywords**

- Three to six keywords should be supplied for all papers.

### **Introduction**

- An introduction should provide a background to the study (appropriate for an international audience) and should clearly state the specific aims of the study. Please ensure that any abbreviations and all symbols used in equations are fully defined.
- Approximate length: 500-1000 words

### **Materials and Methods**

- This section should describe the materials and methods used in sufficient detail to allow the study to be replicated. Please include details of ethical approval in this section.
- Approximate length: 500-1000 words

### **Results**

- This section should provide detailed response rates. It is essential to include statistical analyses or other indicators to enable assessment of the variance of replicates of the experiments. Data should not be repeated in figures and tables.
- Approximate length: 1000-1500 words

### **Discussion**

- The discussion section should summarise the main findings of the study, followed by a critique of the strengths and limitations of the research. The results should then be discussed in the context of international published literature and the contribution made to the field. Any policy limitations should be included.
- Approximate length: 1000 words

### **Conclusions**

- A brief conclusions section should summarise the salient findings of the study. Authors are strongly advised to emphasise the contribution made to the field by their study in this section.
- Approximate length: 200 words

### **Tables**

- Please keep the number of tables to a minimum.
- Tables should be numbered consecutively (Table 1, Table 2 etc) and each table must start on a separate page at the end of the manuscript.
- Each table must have a title. Each table legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a table, the unit of measurement must be stated.
- Tables should not be ruled.

### **Figures**

- Please keep the number of figures to a minimum.
- Each figure must have a title. Each figure legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a figure, the unit of measurement must be stated. Graphs must have clearly labelled axes. A key may be included if appropriate.
- It is in the author's interest to provide the highest quality figure format possible. Please be sure that all imported scanned material is scanned at the appropriate resolution: 1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour.
- Files should be saved as one of the following formats: TIFF (tagged image file format), PostScript or EPS (encapsulated PostScript), and should contain all the

necessary font information and the source file of the application (e.g. CorelDraw/Mac, CorelDraw/PC).

- Figures must be saved separate to text. Please do not embed figures in the paper file. The manuscript should indicate the position of the figures (e.g. see Figure 1) and all figures should be numbered consecutively in the order in which they appear in the paper. In multi-part figures, each part should be labelled (e.g. Figure 1(a), Figure 1(b)). The filename for a graphic should be descriptive of the graphic, e.g. Figure1, Figure2a.
- Authors must complete a Colour Work Agreement Form for any colour figures requiring payment. The form can be downloaded as a PDF\* (portable document format) file from the home page [here](#). Completed forms must be sent by post/mail to: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, John Wiley & Sons Ltd, European Distribution Centre, New Era Estate, Oldlands Way, Bognor Regis, West Sussex, PO22 9NQ. Authors should restrict their use of colour to situations where it is necessary on scientific, and not merely cosmetic, grounds. There are a limited number of colour pages within the journal's annual page allowance to be used at the Editor's discretion. \*To read PDF files, you must have Acrobat Reader installed.

### **Acknowledgements and Funding**

- Funding acknowledgements should be written in the following form: "This work was supported by the Medical Research Council [grant number xxx]"
- If the research has not been funded by any specific project grant, please include the statement: "This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors".

### **References**

- References in the text are cited sequentially by number. All citations in the text must appear in the reference list and vice versa. The only exceptions to this are manuscripts not yet in press or published online, papers reported at meetings, or personal communications – these should be cited only in the text, not as a formal reference. Authors should get permission from the source to cite personal communications or unpublished work.

- At the end of the manuscript, references should be listed in numerical order as they appear in the text. Serial titles should be abbreviated in accordance with the standard approved abbreviations used by PubMed or BIOSIS. One-word titles are never abbreviated. Article identifiers, such as the Digital Object Identifier (DOI) or PubMed Unique Identifier (PMID), may be included as appropriate. State the references according to the format of the following examples:

### Journal references

One author:

Szeto HH. Simultaneous determination of meperidine and normeperidine in biofluids. *J Chromatogr* 1976; 125: 503–510.

Two authors:

Vu-Duc T, Vernay A. Simultaneous detection and quantitation of O6-monoacetylmorphine, morphine and codeine in urine by gas chromatography with nitrogen specific and/or flame ionization detection. *Biomed Chromatogr* 1990; 4(2): 65–69.

Three or more authors: Huestis MA et al. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol* 2000; 4(Suppl.3): 509–521.

Article in press:

Ladines CA et al. Impaired renal D1-like and D2-like dopamine receptor interaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 (in press).

Electronic publication ahead of print:

Teeuwen PHE. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* (accessed 21 November 2007, epub ahead of print).

Online serial:

Margolis PA et al. From concept to application: the impact of a community-wide

intervention to improve the delivery of preventive services to children. *Pediatrics* [online] 2001; 108:e42. [www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e42](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e42) (accessed 20 September 2001).

Corporate author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand . Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282–284.

Anonymous author:

Anon. Coffee drinking and cancer of the pancreas. *BMJ* 1981; 283: 628.

Author with prefix and/or suffix in their name:

Humphreys Jnr, Sir Robert and Adams T. Reference style in the modern age. *J Bib Cit* 2008; 1: 1–10.

Article not in English:

Sokolov S et al. [Studies of neurotropic activity of new compounds isolated from *Rhodiola rosea* L.] *Khim Farm Zh* 1985; 19: 1367–1371 [in Russian].

## Book references

Book by a single author or group of authors working together as a single author:

Cole MD, Caddy B. *The Analysis of Drugs of Abuse: An instruction manual*, 2nd edn. New York : Ellis Horwood, 1995.

An edited book:

Hoepfner E et al. eds. *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*, 5th edn. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2002.

An article in an edited book:

Sanders PA. Aerosol packaging of pharmaceuticals. In: Banker GS, Rhodes CT , eds. *Modern Pharmaceutics*. New York : Marcel Dekker, 1979: 591–626.

A book in a series:

Scott RPW. Chromatographic Detectors – *Design, Function, and Operation*. Chromatographic Science Series, 73, Cazes J, ed. New York : Mercel Dekker, 1966.

## Other references



Article in conference proceedings:

Dumasia MC et al. LC/MS analysis of intact steroid conjugates: a preliminary study on the quantification of testosterone sulphate in equine urine. In: Auer DE, Houghton E, eds. *Proceedings of the 11th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*. Newmarket : R & W Publications ( Newmarket ), 1966: 188–194.

Standard:

ISO 9002. *Quality Systems – Model for Quality Assurance in Production, Installation and Servicing Quality Management System*. Geneva : ISO, 1994.

Offline database or publication:

*Dictionary of Natural Products*. CD-ROM. London : Chapman & Hall/CRC, 2003.

Milazzo S et al. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 2. London : Macmillan, 2006.

Dissertation:

Youssef NM . School adjustment of children with congenital heart disease. Pittsburgh , Pennsylvania : University of Pittsburgh , 1988 (dissertation).

### **Critical reviews**

These are normally commissioned by invitation from the Editors but suggestions are welcome. Please contact the [Editorial Office](#) before submitting a review article.

### **Mini reviews**

These are discussion articles of up to 6000 words in length. Please contact the [Editorial Office](#) prior to submission of such articles.

### **Short communications**

Short reports of up to 2000 words (with a maximum of four figures and/or tables) that describe particularly pertinent findings may be submitted as a rapid communication that, once accepted, will receive publishing priority. Authors are asked to include a covering letter outlining why the paper merits rapid publication. Please note that this section is not intended

for short studies per se but for findings that should be brought rapidly to the attention of the readership.

### **Manuscript Submission**

All submissions should be made online at the *Journal of Pharmacy and Pharmacology* ScholarOne Manuscripts site at <http://mc.manuscriptcentral.com/jppharm>. New users will first need to register. Once logged on to the site as an author, follow the instructions to submit your manuscript. An author tutorial and online help guide are available on this website.

Manuscripts may be submitted in any standard format, including Word, PDF, PostScript, WordPerfect, RTF, TEXT, LaTeX2e and AMSTeX. Multiple files can be uploaded as a single zipped file. All files are automatically combined and converted into a PDF file for the review process. Authors are invited to suggest up to three potential reviewers, together with their contact details (e-mail addresses are essential).

Authors may also identify reviewers that should not be used due to potential conflict of interest, together with the justification for the request.

### **Copyright Transfer Agreement**

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

#### **For authors signing the copyright transfer agreement**

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions: [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

#### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

### **OnlineOpen**

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html>.

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: [https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen\\_order.asp](https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp). Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) or the Austrian Science Fund (FWF) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with your Funder requirements. For more information on this policy and the

Journal's compliant self-archiving policy please visit:  
<http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

## **Peer Review Process**

### **Initial editorial screening**

Submissions will be examined by the Editor to ensure that the manuscript falls within the priority remit of the journal. Those papers that do not fall within this remit will be returned to the author as rapidly as possible to facilitate resubmission to a more suitable publication.

### **Submission to reviewers**

The manuscript will be sent to suitable individuals working in the field who have agreed to review the paper. Authors who have suggested reviewers at the time of submission may usually expect one of these individuals to be contacted, assuming that full contact details have been provided (including email address). At least two sets of reviewers' comments will be utilized.

### **Initial editorial decision**

The Editor will appraise the manuscript in the light of the recommendations made by the reviewers. One of the following decisions will be made:

- accept as received;
- accept subject to satisfactory completion of minor amendments (an editorial report is usually included at this stage)
- reconsider after major revision (full revised manuscript requested)
- reconsider after major revision (response to reviewer's comments requested prior to preparation of a full revised manuscript)
- reject

Papers are judged not only on the presence or absence of flaws to the work, but also on the likely contribution to the field. Those manuscripts that represent only a small incremental increase in the respective knowledge base will not be accepted irrespective of whether the work has been conducted in a sound manner.

**Following receipt of the revised paper and/or response to reviewers**

The Editor reserves the right to make a decision on the paper without consulting the reviewers for a second time. Members of the Editorial Board may also be consulted at this stage. The final decision will be reported back to the author as quickly as possible. One of the following decisions will be made:

- accept as received
- accept subject to satisfactory completion of requested revisions
- reject

Authors are only entitled to revise their paper twice; if after the second revision the paper is still considered to be unacceptable for publication it will be rejected.

**Accepted manuscripts sent to the Production Office**

Accepted papers are forwarded to Wiley-Blackwell for processing. The paper may undergo copyediting for readability, consistency and formatting into the journal's style prior to typesetting. PDF proofs will be sent by email to the Corresponding Author for checking; we ask that you return your corrected proofs as soon as possible. Failure to return the proof promptly will result in delays to the publication of the manuscript.

Authors may also be contacted at the copyediting and proofreading stages if queries arise during the production of their manuscript.

Reviewers are thanked and given the opportunity to view the final decision. Once a final decision has been made regarding a manuscript, reviewers have access to this decision and to view the other reviewers' reports for that manuscript.

**Proofreading guide**

Authors should check their proofs for the following:

- Typesetting or conversion errors
- Figures and tables – position in the text, accurate reproduction and correct legend
- Editing - language, house style, scientific nomenclature

There may be a list of queries attached to your proofs; if so, please make sure that all queries are answered and that the answers are returned with the marked proof.

Marking clear corrections:

- To delete a character, word or block of text, cross out the material and write 'delete' in the margin.
- If something has been marked for deletion and you decide to retain it, underscore the material in the text and write 'stet' in the margin.
- If you wish to add some text, place a Y in the text and write the addition in the margin. If there is not enough room for the addition please attach a separate sheet and indicate clearly where it should be inserted in the text.

### **Supporting Information (online only)**

Additional material such as video clips, lengthy Appendices (e.g. extensive reference lists or mathematical formulae/calculations), etc, that are relevant to a particular article but not suitable or essential for the print edition of the Journal, may also be considered for publication. Please refer to all supporting information in the manuscript using Table S1, Figure S1, etc, and supply such information as separate files (i.e. not embedded within the main manuscript). Further information on suitable file formats etc may be found [here](#).

### **Author Service**

Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit [Wiley-Blackwell Author Services](#) for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more. For more substantial information on the services provided for authors, please see [Wiley-Blackwell Author Services](#).

### **Early View**

Journal of Pharmacy and Pharmacology is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

## **ANEXO C – ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY***

**Title:** Risk medicines for major drug-drug interaction in neonatal intensive care: a prospective cohort study.

**Authors:**

\* Haline Lima Costa <sup>1,2</sup> (ORCID [0000-0002-6879-2388](https://orcid.org/0000-0002-6879-2388))

Ramon Duarte Leopoldino <sup>1,2</sup> (ORCID [0000-0002-8800-9960](https://orcid.org/0000-0002-8800-9960))

Tatiana Xavier da Costa <sup>1,2</sup> (ORCID [0000-0003-4306-981X](https://orcid.org/0000-0003-4306-981X))

Rand Randall Martins <sup>1,3</sup> (ORCID [0000-0001-9668-0482](https://orcid.org/0000-0001-9668-0482))

Antonio Gouveia Oliveira <sup>1,3</sup> (ORCID [0000-0001-9103-6532](https://orcid.org/0000-0001-9103-6532))

**Author affiliations:**

4. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Pharmacy Department, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil
5. Multiprofessional Health Residency Program, Maternidade Escola Januário Cicco, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande Norte, Natal, RN, Brazil
6. Pharmacy Department, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil.

**Address of the corresponding author:**

\*Haline Tereza Matias de Lima Costa, Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte UFRN, Av. General Gustavo Cordeiro de Farias. Petrópolis, Natal-RN 59012-570, Brazil. Phone: +55 84 98148 7424; Fax +55 84 3342 9833. E-mail: halinetcosta@gmail.com

**Conflicts of interest:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Sources of funding:**

None.



### Abstract

**Purpose:** To assess the prevalence and profile of drug-drug interactions (DDI) in Neonatal Intensive Care Units (NICU). **Methods:** This study was approved by the Institutional Review Board and written informed consent was obtained from all legal representatives. All newborns admitted to a NICU who had at least one medication prescribed and a hospital stay > 24 hours were included in a prospective cohort study. All medications prescribed during the hospitalization were collected from all newborns, with the screening for DDI based on the Micromedex® database. Logistic regression was used for the analysis of risk factors. **Results:** During a full year, 220 newborns were included in the study, 45.9% females, with mean gestational age of  $32.6 \pm 4.3$  weeks. On average, newborns received  $8.2 \pm 6.2$  different medicines and were exposed to  $13.4 \pm 32.6$  DDIs. Over 70% of newborns were exposed to DDIs and 29% were exposed to major DDIs. The average number of major DDIs per newborn was  $5.3 \pm 17.4$ . From a total of 3935 prescriptions, 42.3% presented DDIs. The number of drugs (OR 1.60,  $p < 0.001$ ), caesarean delivery (OR 2.68,  $p = 0.06$ ), gestational age (OR 1.03,  $p = 0.002$ ) and APGAR score in the 1<sup>st</sup> minute (OR 0.78,  $p = 0.01$ ) were identified as risk factors for exposure to DDI. The drugs associated with greater risk of major DDI are fentanyl (OR 5.15,  $p < 0.01$ ), amikacin (OR 1.74,  $p < 0.01$ ) and gentamicin (OR 3.81,  $p < 0.01$ ). **Conclusions:** Nearly one-third of newborns in NICUs are exposed to DDIs, the drugs most often involved being aminoglycosides and opiates.

**Key words:** Newborn; Drug interactions; Intensive Care Units; Risk factors; Cohort studies.

## **Introduction**

Neonates, and in particular preterm and very preterm neonates, are admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) most often because of organ immaturity, congenital disease or birth-related complications [1]. Consequently, they are exposed to a large number of drugs and, in the pediatric population, polypharmacy has been implicated as a significant risk factor for the development of adverse drug reactions (ADRs) [2]. One likely implicated in many ADRs in neonates within NICU is exposure to potential drug-drug interactions (DDIs). A potential DDI is defined as a possible increase or decrease in the activity of a given drug, due to interference by another drug administered concomitantly, which might compromise the outcomes of the pharmacological treatment and, eventually, lead to undesirable clinical events and even increase the risk of death [3-6].

DDIs may be particularly hazardous in the neonate population because children, and particularly neonates, have other several physiological characteristics that contribute to alter the pharmacokinetics of drugs and may increase the severity of ADRs, including a greater proportion of extravascular total body water, immature renal and hepatic functions, reduced plasma protein concentrations and a relatively permeable blood brain barrier [4, 7, 8].

Although polypharmacy, multiple diseases and changes in organ function are known risk factors for DDIs [9-12] and are also the reality of neonates hospitalized in a NICU, we have no knowledge of prospective clinical studies evaluating the extent of exposure to potential DDIs in newborns within NICUs. The only known reference in this age group is a paper by Yeh et al. based on a retrospective analysis of a database of outpatient prescriptions in neonates and infants [8]. Due to the absence of studies estimating the risk of potential DDIs in newborns hospitalized in a NICU and the medicines most often involved, we conducted a prospective cohort study to characterize the prevalence and the profile of DDIs, the risk factors for the prescription of DDIs and the medicines most related to major DDIs in NICU.

## **Methods**

This prospective cohort study was conducted during a 12-months period, from August 2015 to July 2016, in a 20-bed NICU at an academic maternity hospital specialized in high-risk pregnancy. All neonates admitted to the NICU for more than 24 hours and who were prescribed with at least one drug were included in the study. If patients were admitted more than once to the NICU, only the first admission was considered. The study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital Universitário Onofre Lopes of the Federal

University of Rio Grande do Norte, with authorization number 580.201/2014, and written informed consent was obtained from all legal representatives.

From every newborn included in the study, gender, gestational age, birth weight, type of delivery, history of premature rupture of the membranes, APGAR score at one and five minutes, admission diagnoses and length of stay were recorded, as well as all medicines prescribed during NICU stay. Continuous intravenous infusions, total parenteral nutrition and oxygen therapy were not considered as medicines. All prescribed medicines were recorded by generic name and classified by the ATC Classification System [13] and were screened for DDIs with the Micromedex® database (Truven Health Analytics Inc. Ann Harbor, MI, USA). That database classifies the DDIs based on the mechanism of action (pharmacodynamic, pharmacokinetic, unknown), level of scientific evidence (excellent, good, fair, unknown) and severity (minor, moderate, major, contraindicated).

### *Statistical Analysis*

Study variables are presented descriptively by absolute and relative frequencies, or by mean and standard deviation, as appropriate. Prevalence data are presented as point estimates and binomial 95% confidence intervals (CI), and incidence data are presented as incidence density and Poisson exact 95% CI. For the identification of risk factors for a newborn in a NICU being exposed to a major DDI, the variables associated with the occurrence of DDIs by univariate analysis with logistic regression at the significance level of 0.10 were entered into a multivariate logistic regression model. For the identification of medicines related to the risk of major DDIs, a multivariate logistic regression adjusted by the variables identified in the previous univariate analysis was used. Results from univariate and multivariate analyses are presented as odds ratios (OR) and adjusted OR (AOR), respectively, along with 95% confidence intervals (CI). Statistical analysis was performed with Stata® 11 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

### **Results**

During the 12-month study period, 330 patients were admitted to the NICU. From these, 95 patients were hospitalized for less than 24 hours, and 15 patients did not receive any medication during their stay in the NICU. The final study population consisted of a total of 220 patients, accounting for 3935 NICU days and a median length of stay in the NICU of 18.3 days. There were 45.9% females, the mean gestational age was  $32.6 \pm 4.3$  weeks and the mean birth weight was  $1932.7 \pm 1127.6$  g (Table 1). There was a low incidence of vaginal

delivery (34.0%) and in 34.0% of the newborns there was premature rupture of membranes. The most common diagnoses involved infectious processes and the occurrence of early (46.2%) and late sepsis (11.4%). Apart from these, 16.1% of infants had cardiac abnormalities, 10.4% congenital malformations, 7.6% neurological disorders and 7.0% kidney disease.

Table 2 shows the frequency of prescriptions and of DDIs. In the NICU, each neonate received an average of  $8.2 \pm 6.2$  different medicines and  $17.9 \pm 19.2$  prescriptions. From a total of 3935 evaluated prescriptions, 1665 (42.3%, 95% CI 40.8% – 43.9%) had one or more DDIs. A large percentage of newborns (70.5%) were exposed to one or more DDIs sometime during NICU stay, and 29.1% were exposed to major DDIs. On average, each neonate was exposed to a total of  $13.4 \pm 32.6$  DDIs and the average number of major DDIs per newborn was  $5.3 \pm 17.4$ . The incidence density of DDIs was 69.2 per 100 patient-days (27.3 per 100 patient-days for major DDIs).

Univariate analysis (Table 3) showed that the risk of a newborn being exposed to a major DDI increases with the number of medications (OR 1.47, 95% CI 1.32 – 1.64), and decreases with the APGAR score in the 1st (IRR 0.71, 95% CI 0.62 – 0.81) and 5th minute (OR 0.57, 95% CI 0.45 – 0.72). The results of multiple logistic regression analysis (Table 3) showed that the independent risk factors for major DDI are gestational age (AOR 1.03, 95% CI 1.01 – 1.05,  $p = 0.002$ ), cesarean birth (AOR 2.68, 95% CI 0.98 – 7.39,  $p=0.06$ ), APGAR score in the first minute (AOR 0.78, 95% CI 0.64 – 0.95,  $p=0.01$ ) and the numbers of medications (AOR 1.60, 95% CI 1.40 – 1.83,  $p<0.001$ ).

There were 81 distinct DDIs, distributed by 31 major, 34 moderate and 16 minor DDIs. With multivariate logistic regression with adjustment by APGAR score in the 1st and 5th minute, diagnosis of late sepsis and number of medications, the prescription of fentanyl (AOR 5.15, 95% CI 3.82 – 6.93,  $p<0.01$ ), amikacin (AOR 1.74, 95% CI 1.37 – 2.23,  $p<0.01$ ) and gentamicin (AOR 3.81, 95% CI 2.97 – 4.88,  $p<0.01$ ) were associated with greater risk of major DDIs.

Table 4 presents the frequencies of the main DDIs involving the medicines identified in the previous analysis. Fentanyl has the greater frequency of potential major DDIs, with the most often associated medicines being phenobarbital (18.8%), fluconazole (11.8%) and midazolam (9.8%). The major DDIs related to amikacin and gentamicin mainly involved the association with furosemide (respectively, 7.6% and 5.1% of major DDIs).

## Discussion

The main finding of our study is the very high frequency of DDIs in prescriptions for newborns in NICUs and a the large exposure of neonates to DDIs., Considering only major DDIs, we have found that almost

one third of newborns are exposed, and almost one-half of prescriptions for NICU patients have one or more DDIs. In addition, we have found that major DDIs are most frequent when fentanyl, amikacin or gentamicin are prescribed. We have also identified several risk factors related to DDIs in NICU, namely cesarean delivery, low APGAR score, number of medications and greater gestational age.

It is already known that the occurrence of DDIs in adult intensive care is a common event, with a prevalence ranging from 46% to 90% [10, 14, 15]. In a recent study in Intensive Care Unit (ICU) patients, based on 3489 adults and 35,784 prescriptions, DDIs were identified in 54% of patients, with an average of 3.2 DDIs per patient and 27% of hospitalization days with DDIs [11]. Compared to that study, our data indicate that DDIs in newborns are more frequent (70% of neonates), involve more medication (13.4 DDI per neonate) and exposure to DDI is higher (69% of hospitalization time) than in adults.

Another difference to DDIs in adult ICU patients is in the medicines involved in interactions. While in adults the most common DDIs involve agents used in the treatment of cardiovascular problems, and more often involve anticoagulants, antiplatelet agents and sympathicomimetics [10, 11, 16], we observed that the risk of a major DDI in newborns is related to prescription of fentanyl, amikacin and gentamicin at some time during hospitalization.

The administration of opiates in NICU patients is frequent for pain control during several common procedures, such as endotracheal intubation, catheter insertion and lumbar puncture. Newborns are highly susceptible to pain stimuli, which may cause anomalies in respiration, heart rate and blood pressure [17]. Fentanyl is generally the preferred opiate agent in this patient population, primarily because it has less gastrointestinal effects due to histamine release, compared to morphine [18]. In our results, fentanyl prescription increased by more than 4 times the risk of major DDI during NICU stay.

Fentanyl is frequently administered concomitantly with midazolam and phenobarbital, a combination that may increase the risk of major central nervous system depression. Another relevant interaction of fentanyl involves fluconazole, a strong inhibitor of CYP3A4. Fentanyl is metabolized by CYP3A4, which appears during the 1st week of life [19] therefore this interaction may increase serum concentrations of this opiate in the neonate [20]. Excessive use of opioids has been associated with increased susceptibility to adverse events such as decreased gastrointestinal motility, urinary retention, respiratory depression, and hypotension [18-19]. It is of

importance that about half the newborns in the NICU have at most 12 days of age and are in a period characterized by low enzymatic activity of the CYP3A4.

Sepsis continues to be a significant cause of morbidity and mortality in NICU [21]. The physiological immaturity of newborns makes them susceptible to bacterial infections, a situation that is aggravated by the several invasive procedures that newborns are submitted to during NICU stay [22]. The empiric antibiotic regimen adopted in our NICU follows the recommendation of the World Health Organization that the initial treatment of suspected neonatal sepsis should be with penicillin and gentamicin [23].

Aminoglycosides have significant clinical toxicities, such as ototoxicity, nephrotoxicity, and less often neuromuscular toxicity [24]. We have found that the prescription of gentamicin and amikacin are significantly associated with increased risk of major DDIs. Concomitant use of gentamicin or amikacin with intravenous furosemide may increase aminoglycoside toxicity by altering its serum and tissue concentrations [25] thus adding up to the potential additive nephrotoxicity and ototoxicity of those agents. However, the prescription of furosemide is a common practice in NICUs, because this diuretic is used in several clinical situations, such as acute and chronic pulmonary disease of the neonate, congestive heart failure, or after blood transfusions [26-27].

The use of multiple drugs has been described as a risk factor for DDI in several clinical scenarios [4, 28], including PICU [2,29], and is therefore not surprising that in the NICU polypharmacy was also identified as a risk factor for major DDI in our study. Cesarean delivery is likely to be associated with a greater probability of prescription of drugs involved in major DDIs, such as fentanyl, phenobarbital and aminoglycosides, which are agents indicated for the treatment of neonatal clinical consequences of this type of delivery.

A surprising result found in our study was that GA was a risk factor for major DDI. This result may be explained by the clinical conditions prevalent in older newborns admitted to a NICU, as one third of term neonates in our study had admission diagnoses that could lead to neurological consequences, such as meconium aspiration syndrome, neonatal asphyxia and hypoglycemia, with subsequent administration of drugs acting on the nervous system which are frequently involved in major DDI.

Considering the prevalence of DDIs and the medicines involved, it is clear from our study that NICUs have a specific DDI profile, which is different from other ICUs. We postulate that, by identifying commonly occurring and potentially clinically significant DDIs that are specific to different ICU patient populations, and incorporating these data into DDI software or clinical protocols, there will be a large improvement in the

prevention of DDIs and adverse events. Despite that DDI software and clinical decision support software is recommended in the literature to aid prescribers and pharmacists in DDI identification [10], many alerts are ignored because of the information overload [5, 10]. Aminoglycosides and opiates were identified as drugs with a higher risk of causing serious DDIs. Therefore, we suggest that selecting only medications with a high-risk for DDIs might help increase the specificity of computerized alerts and improve prescriber acceptance of the generated alerts [3].

The most relevant DDIs identified in this study are related to two important aspects in NICUs: they involve drugs related to clinical deterioration in infants and they are dependent of pharmacokinetic changes associated to physiological immaturity. The classes of aminoglycosides and opioids increased more than two fold the risk of cardiopulmonary arrest, acute respiratory compromise, or urgent ICU transfer in a study conducted in children [30]. The differential ontogeny of drug metabolizing enzymes and the lower rate of renal elimination may be an important cause of different magnitudes of DDIs between adults and children [31].

To our knowledge, this is the first study aiming at the identification of risk factors for DDI in the NICU. The patients were included prospectively and consecutively, the data collection period covered a full calendar year in order to remove any seasonal patterns in drug prescription, the study was based on a large number of medical prescriptions and the methodology was designed to identify high-risk medications for major interactions. The study was conducted in a general NICU of an academic hospital serving a large and heterogeneous patient population. These features confer adequate validity and generalizability of the study results to other NICUs. This study has some limitations. Apart from being a single center study, another limitation was that a few DDIs may have not been identified because a single database has been used, as different databases may present significant discrepancies between the classification of DDIs [10]. A limitation of this study may be that adverse events resulting from potential DDIs have not been studied. Although theoretically it would be worthwhile to measure the clinical consequences of the DDIs, in practice it is almost impossible to attribute clinical outcomes to DDIs in complex and severely ill NICU patients.

The analysis of DDIs is a way of evaluating drug therapy, considering that the quality of medical prescription is also weighted by the amount of prescription drugs [3, 5, 6]. The pharmacist is the professional within the multidisciplinary healthcare team qualified to detect and monitor DDIs, to advise on the management of them, thus giving an important contribution to the safety of newborns.

## **Conclusion**

In summary, neonates in intensive therapy have a high exposure to DDIs and the occurrence of major DDIs is related to the prescription of gentamicin, amikacin and fentanyl. The interactions involving these drugs entail increased risk of aminoglycoside toxicity, particularly ototoxicity and nephrotoxicity, and enhance fentanyl depression of the central nervous system. The number of prescribed drugs, gestational age, cesarean delivery and low APGAR score in the first minute were identified as risk factors for the exposure of a newborn to a major drug-drug interaction.

### **Acknowledgements**

We would like to express our gratitude to the health professionals who cooperated in the present survey and provided valuable data.

### **Compliance with ethical standards**

The study was approved by the Ethics Committee for Research of the University Hospital Onofre Lopes under the number 580.201/2014. The study complied with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Before any data had been collected, the patients' legal representatives were explained about the objectives, procedures and risks of the study and signed an informed consent form authorizing the participation of their babies.

### **Conflict of interest**

None of the authors has a conflict of interest regarding this work. This information has not been published previously as manuscript.

### **Contributions of Authors statement**

Haline Lima Costa – Conception and design of the work; data collection, tabulation and interpretation;

Ramon Duarte Leopoldino – Data collection; tabulation;

Tatiana Xavier da Costa - Conception and design of the work; critical review;

Rand Randall Martins – Conception and design of the work; critical review; data analysis;

Antonio Gouveia Oliveira – Conception and design of the work; critical review; data analysis; approval of the final version for publication.



## References

1. Neubert A, Lukas K, Leis T et al (2010) Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 87–95. doi: 10.1007/s00228-009-0722-8
2. Dai D, Feinstein JA, Morrison W et al (2016) Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Pediatric Patients in Intensive Care Units of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 17:e218-e228. doi: 10.1097/PCC.0000000000000684
3. Ahn EK, Kam HJ, Park DK et al (2014) Differences among admitting departments in alerts and alert overrides for drug–drug interaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23:390–397. doi: 10.1002/pds.3591
4. Feinstein J, Dai D, Zhong W et al (2015) Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *Pediatrics* 135:e99–e108. doi: 10.1542/peds.2014-2015
5. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN et al. Tiering Drug-Drug Interaction Alerts by Severity Increases Compliance Rates. *J Am Med Informatics Assoc* 2009;16:40–46. doi: 10.1197/jamia.M2808
6. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C (2011) Incidence and Contributors to Potential Drug-Drug Interactions in Hospitalized Patients. *J Clin Pharmacol* 51:1043–1050. doi: 10.1177/0091270010378858
7. Dessì A, Salemi C, Fanos V et al (2010) Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci* 32:120–124. doi: 10.1007/s11096-009-9356-2
8. Yeh M-L, Chang Y-J, Yeh S-J et al (2014) Potential drug–drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed* 113:15–22. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016
9. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S et al (2016) Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J* 24:220–225. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016
10. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL (2012) Drug–drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract* 20:402–408. doi: 10.1111/j.2042-7174.2012.00221.x
11. Uijtendaal EV, Van Harssel LLM, Hugenholtz GWK et al (2014) Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy* 34:213–219. doi: 10.1002/phar.1395
12. Miranda V, Fede A, Nobuo M et al (2011) Adverse Drug Reactions and Drug Interactions as Causes of hospital Admission in Oncology. *J Pain Symptom Manage* 42:342-353. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014
13. Tayebati SK, Nittari G, Mahdi SS et al (2017) Identification of World Health Organisation ship's medicine chest contents by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes. *Int Marit Health* 68:39-45. doi: 10.5603/IMH.2017.0007
14. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S et al (2015) Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J* 23:366–370. doi: 10.1016/j.jsps.2014.11.014
15. Reis AMM, Cassiani SHDB (2011) Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 66:9–15. doi: 10.1590/S1807-59322011000100003

16. Askari M, Eslami S, Louws M et al (2013) Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:430–437. doi: 10.1002/pds.3415
17. Johnston C, Barrington KJ, Taddio A et al (2011). Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain* 27:225–232. doi: Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years?
18. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J et al (1999) Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr* 134:144–150. doi: [10.1016/S0022-3476\(99\)70407-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70407-5)
19. Pacifici GM (2014) Clinical Pharmacology of Fentanyl in Preterm Infants. A Review. *Pediatr Neonatol* 56:143–148. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.06.002
20. Samer CF, Daali Y, Wagner M et al (2010) Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 160:919–930. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00709.x
21. Gordon a, Jeffery HE (2004) Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 200:CD004501.
22. Shane AL, Stoll BJ (2014) Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect* 68:S24–S32. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.011
23. WHO (1999) Serious infections in young infants in developing countries: rationale for a multicenter study. The WHO Young Infants Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 18:S4–S7.
24. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC et al (2011) Current use of aminoglycosides: Indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J* 41:441–449. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x
25. Smith CR, Lietman PS (1983) Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 23:133–137. doi: 10.1128/AAC.23.1.133
26. Guignard JP, Dubourg L, Gouyon JB (1995) [Diuretics in the neonatal period]. *Rev médicale la Suisse Rom* 115:583–90.
27. Engelhardt B, Blalock WA, DonLevy S et al (1989) Effect of spironolactone-hydrochlorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 114:619–24. doi: 10.1016/S0022-3476(89)80708-5
28. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL et al (2014) Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm* 36:1160–1169. doi: 10.1007/s11096-014-0011-1
29. Ismail M, Aziz S, Noor S et al (2017) Potential drug-drug interactions in pediatric patients admitted to intensive care unit of Khyber Teaching Hospital, Peshawar, Pakistan: A cross-sectional study. *J Crit Care* 40:243-250. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.028
30. Huang EJ, Bonafide CP, Keren R et al (2013) Medications associated with clinical deterioration in hospitalized children. *J Hosp Med* 8:254–260. doi: 10.1002/jhm.2042
31. Salem F, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN (2013) Do Children Have the Same Vulnerability to Metabolic Drug–Drug Interactions as Adults? A Critical Analysis of the Literature. *J Clin Pharmacol* 53:559–566. doi: 10.1002/jcph.13

**Table 1** – Characteristics of the study population.

Characteristic	Value	
Female sex (n, %)	101	45.9
Gestational age in weeks (m, sd)	32.6	4.3
Birth weight in grams (m, sd)	1932.7	1127.6
Natural birth (n, %)	75	34.0
Premature rupture of the membranes (n, %)	75	34.0
Apgar in the 1st minute (m, sd)	6.1	1.4
Apgar in the 5th minute (m, sd)	8.0	0.6
Clinical Diagnosis (n, %)		
Early Sepsis	101	46.2
Cardiac disorders	35	16.1
Late sepsis	25	11.4
Congenital malformations	23	10.4
Neurological disorders	15	7.6
Renal disorders	14	7.0

n, %: absolute and relative frequency; m, sd: mean and standard deviation

**Table 2** – Frequency of drug-drug interactions among newborns hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit.

Characteristic	Value		95%CI	
Number of medicines per newborn (m, sd)	8.20	6.23	7.38	9.03
Number of prescriptions per newborn (m, sd)	17.9	19.2	15.3	20.4
Number of prescriptions with DDI (n, %)	1665	42.3	40.8	43.9
Newborns with DDI (n, %)	155	70.5	64.4	76.5
Newborns with major DDI	64	29.1	23.2	35.6
Newborns with moderate DDI	45	20.5	15.3	26.4
Newborns with minor DDI	131	59.5	52.7	66.1
DDIs per newborn (m, sd)	13.4	32.6	9.0	17.7
Major DDIs per newborn (m, sd)	5.3	17.4	3.0	7.6
Moderate DDIs per newborn (m, sd)	2.7	14.0	0.9	4.6
Minor DDIs per newborn (m, sd)	5.4	6.9	4.4	6.3
Incidence of DDIs (% patient.days)	69.2		66.7	71.7
Incidence of major DDIs (% patient.days)	27.3		25.8	28.9
Incidence of moderate DDIs (% patient.days)	14.1		13.0	15.3
Incidence of minor DDIs (% patient.days)	27.8		26.2	29.4

m, sd: mean and standard deviation; DDI: drug-drug interactions.

**Table 3** - Univariate and multivariate logistic regression analysis of predictors for a newborn being exposed to a major drug-drug interaction in the Neonatal Intensive Care Unit.

Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	p	AOR	95%CI	p
Male	1.17	0.65 – 2.11	0.60			
Gestational age (weeks)	0.99	0.98 – 1.00	0.11	1.03	1.01 – 1.05	0.002
Birth weight (per 100 grams)	0.98	0.95 – 1.01	0.14			
Cesarian delivery	1.58	0.85 – 2.94	0.15	2.68	0.98 – 7.39	0.06
Premature rupture of membranes	0.63	0.32 – 1.25	0.19			
APGAR in the 1st minute	0.71	0.62 – 0.81	<0.001	0.78	0.64 – 0.95	0.01
APGAR in the 5th minute	0.57	0.45 – 0.72	<0.001			
Clinical Diagnosis						
Early Sepsis	0.74	0.41 – 1.36	0.34			
Cardiac disorders	0.79	0.32 – 1.96	0.61			
Late sepsis	0.16	0.04 – 0.71	0.02			
Congenital malformations	1.14	0.41 – 3.14	0.80			
Neurological disorders	0.69	0.24 – 1.97	0.49			
Renal disorders	1.05	0.26 – 4.18	0.95			
Number of medicines	1.47	1.32 – 1.64	<0.001	1.60	1.40 – 1.83	<0.001

OR: odds-ratio; AOR: adjusted odds-ratio.

**Table 4** - Characterization of the main drug-drug interactions in the Neonatal Intensive Care Unit.

<b>Drug pairs</b>	<b>Mechanism</b>	<b>Scientific evidence</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Major DDIs (n=1162)</b>				
Fentanyl-Phenobarbital	PD	Reasonable	218	18.76
Fentanyl-Fluconazole	PK	Reasonable	137	11.79
Fentanyl-Midazolam	PD	Reasonable	114	9.81
Amikacin-Furosemide	PK	Good	89	7.66
Phenobarbital-Midazolam	PD	Good	83	7.14
Aminofilina-Fluconazole	PK	Good	82	7.06
Furosemide-Gentamicin	PK	Good	63	5.42
<b>Moderate DDIs (n=607)</b>				
Captopril-Furosemide	PD	Good	94	15.49
Hydrochlorothiazide-Tricalcium phosphate	PK	Reasonable	72	11.86
Digoxin-Furosemide	FD	Reasonable	66	10.87
Captopril-Digoxin	Unknown	Good	40	6.59
<b>Minor DDIs(n=1171)</b>				
Ampicillin-Gentamicin	CI	Good	580	49.53
Penicillin G potassium-gentamicin	CI	Good	223	19.04
Aminophylline-Furosemide	Unknown	Reasonable	103	8.80
Phenytoin-Phenobarbital	PK	Good	71	6.06
Aminophylline-ranitidine	PK	Good	61	5.21

DDI: drug-drug interactions; PK: Pharmacokinetic; PD: Pharmacodynamic; CI: Chemical inactivation.

## ANEXO D – REGRAS DO PERIÓDICO *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY*



Springer www.springer.com

Pharmacology & Toxicology [Home](#) > [Biomedical Sciences](#) > [Pharmacology & Toxicology](#)

SUBDISCIPLINES JOURNALS BOOKS SERIES TEXTBOOKS REFERENCE WORKS



**European Journal of Clinical Pharmacology**

Coordinating Editor: Rune Dahlqvist  
 ISSN: 0031-6970 (print version)  
 ISSN: 1432-1041 (electronic version)  
 Journal no. 228

**\$199.00** Personal Rate e-only for the Americas

[Get Subscription](#)

Online subscription, valid from January through December of current calendar year  
 Immediate access to this year's issues via SpringerLink  
 1 Volume(-s) with 12 issue(-s) per annual subscription  
 Automatic annual renewal  
 More information: >> [FAQs](#) // >> [Policy](#)



[ABOUT THIS JOURNAL](#) [EDITORIAL BOARD](#) [TABLE OF CONTENT ALERTS](#) [ETHICS & DISCLOSURE](#)  
[INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#)

### Authorship Policy

Authorship should incorporate and should be restricted to those who have contributed substantially to the work in one or more of the following categories:

- Conceived of or designed study
- Performed research
- Analyzed data
- Contributed new methods or models
- Wrote the paper

### Types of papers

#### Original research papers

The number of printed pages per article including figures, tables and references should not exceed 8-10 printed pages (one printed page accounts to approx 650 words or 4300

characters, plain text without spaces; figures and tables have to be counted extra as half a page each).

### **Editorials (without abstract)**

#### **Letter to the Editor**

A commentary or a case report or otherwise a brief communication on a specific topic should have no more than 600 words main text (excepting the reference list) and contain no more than one table or one figure. The letter should not contain an abstract and should not be subdivided into sections.

#### **Review articles**

Review articles on various topics are welcome. Both invited and unsolicited submissions are published. The submitted review will be peer-reviewed as other submissions. A word limit is not specified for reviews. The Journal welcomes “full-sized” reviews of up to 4,000 words (main text) as well as “condensed” reviews or “occasional updates” of around 1,000 words.

#### **Reporting Clinical Trials**

The Editors believe that it is important to foster a comprehensive, publicly available database of clinical trials. In compliance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), EJCP therefore requires that authors must register clinical trials before the first subject is enrolled. This policy goes into effect on June 1, 2007. Trials that were under way before that date and not registered and that are submitted to EJCP no later than June 1, 2008 will not be forced under the new guideline. For EJCP, clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns human subjects to a pharmacological intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between this intervention and a health outcome. The ICMJE policies on registration of clinical trials can be found at: [http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm).

EJCP does not advocate one particular registry. Appropriate registries (such as [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) must be (1) accessible to the public at no charge, (2) open to all



prospective registrants, and (3) managed by a not-for-profit organization. There must be a mechanism to ensure the validity of the registration data, and the registry should be electronically searchable. An acceptable registry must include at minimum the data elements available at the ICMJE website listed above. The title page of a manuscript describing the results of a clinical trial must contain the name of the clinical trial registry and registration number of the trial. Any report of a clinical trial not containing such information will be returned to the corresponding author without review.

Reports of randomized, controlled trials should follow the recommendations of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement. See for the current CONSORT guidelines and checklist <http://www.consort-statement.org/statement/revisedstatement.htm>.

### **Reporting on Meta-Analyses**

All meta-analyses to be published in the Journal should have clear objectives regarding drug effects and be based on a thorough, systematic and recent review of the literature. Usually, a meta-analysis is done to determine the general and more specific effects on the basis of various small or large studies investigating the same research questions. The search strategy, selection process and statistical methods used should be described in detail in the manuscript. Beyond the type and design of selected studies, authors should provide details on exposure regarding the drug(s) to be examined, i.e., substance, dose, route of administration, and duration of treatment. Relevant patient characteristics, e.g. demographics, disease state and comedication, should be described in sufficient detail. Meta-analyses of clinical trials should be accompanied by the PRISMA flow diagram and checklist (Liberati et al., *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100), those of observational studies of clinical trials should be accompanied by the MOOSE checklist (Stroup et al., *JAMA.* 2000 Apr 19;283(15):2008-12). The preferred length of meta-analyses is as described above for original research papers. Extensive tables on the characteristics of included or excluded studies should be submitted as Electronic Supplementary Material (ESM) (for detailed information on ESM see also Electronic Supplementary Material in the Instructions for Authors ) and will be published online only.

### ***Special Issues***

***Contributions that are part of a Special Issue must include the following footnote on the title page:***

"This article is published as part of the Special Issue on [title of the Special Issue]"

## **MANUSCRIPT SUBMISSION**

### ***Manuscript Submission***

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

### ***Permissions***

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

### ***Online Submission***

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

### ***Contributions of Authors statement***

It is required to specify the contribution/responsibility of each author in the work in a statement at the end of the manuscript. State the contribution detailed, with relevance to the international guidelines of co-authorship by ICMJE and for each author separately.

The statement should be placed after the Acknowledgments and before the reference list.

## **TITLE PAGE**

### **Title Page**

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

### **Abstract**

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

### **Keywords**

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

### **TEXT**

#### **Text Formatting**

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- [LaTeX macro package \(zip, 182 kB\)](#)

**Headings**

Please use no more than three levels of displayed headings.

**Abbreviations**

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

**Footnotes**

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

**Acknowledgments**

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

**SPECIFIC REMARKS****Introduction**

This section can be brief and should state the relevant background for and the main purposes of the study reported. Avoid review type introductions.

**Terminology**

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention. The proprietary name, chemical composition, and manufacturer should be stated in full in Materials and Methods. If a generic name has not been created or otherwise is not available, the chemical name should be given. Use of an industry code name alone is not sufficient.

**SI units**

Please always use internationally accepted signs and symbols for units, SI units.

### **Statistics**

Sample size consideration must be given for any clinical study and power calculations are needed for negative results of pivotal variables. This can be done post-hoc if insufficient information was available a priori. Bioequivalence/bioavailability and drug-drug interaction studies should include tests/reference ratios and the respective 90% or 95% confidence intervals.

### **Analytical methods**

Any method used to quantify drug or metabolite concentrations in body fluids should be characterised at least by the following information:

- Range of quantification (defined by an acceptable accuracy/precision and not by a factor above baseline noise),
- accuracy and precision over the entire range of quantification,
- recovery (if applicable) and stability information for the period of measurement.

This information is needed either in the manuscript or must be available in a reference the author provides. Normally the methods should be described in such a detailed way that other researchers will be able to repeat it.

## **REFERENCES**

### **Citation**

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

## Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- [ISSN.org LTWA](#)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- [EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

## **TABLES**

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

## **ETHICAL RESPONSIBILITIES OF AUTHORS**

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire

scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”)).
- A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).
- No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

**Important note:** the journal may use software to screen for plagiarism.

- Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.
- Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

- Changes in authorship, or in the order of authors, are not accepted **after** the acceptance for publication of a manuscript.
- Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the



role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance for publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

- Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.
- The author's institution may be informed.

### **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest

- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

### **DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST**

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest

- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found [here](#):

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

**Funding:** This study was funded by X (grant number X).

**Conflict of Interest:** Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

## **RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS AND/OR ANIMALS**

### ***1) Statement of human rights***

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

**Ethical approval:** “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence:

“For this type of study formal consent is not required.”

## ***2) Statement on the welfare of animals***

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

**Ethical approval:** “All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.”

If applicable (where such a committee exists): “All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.”

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

“This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.”

### **INFORMED CONSENT**

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication.

Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

**Informed consent:** “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

### **ENGLISH LANGUAGE SUPPORT**

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
  - Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
  - Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.
- 
- [English language tutorial](#)
  - [Nature Research Editing Service](#)
  - [American Journal Experts](#)

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.