

## Perfil do uso de medicamentos off-label e não-licenciados em uma Unidade de Terapia Intensiva neonatal

Profile of use of off-label and non-licensed drugs in a neonatal Intensive Care Unit

Perfil del uso de medicamentos off-label y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales

Recebido: 16/06/2024 | Revisado: 09/07/2024 | Aceitado: 13/07/2024 | Publicado: 17/07/2024

**Fernanda Toaldo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6805-0229>  
Faculdade Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [farm.fernandat@gmail.com](mailto:farm.fernandat@gmail.com)

**Rafaela Raeski Hauagge**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9018-8454>  
Faculdade Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [rafaelaraeski@hotmail.com](mailto:rafaelaraeski@hotmail.com)

**Heloísa Arruda Gomm Barreto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0461-9831>  
Hospital Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [heloagbarreto@gmail.com](mailto:heloagbarreto@gmail.com)

**Juliane Kuster Bauer**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8732-2218>  
Faculdade Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [julianekbauer@gmail.com](mailto:julianekbauer@gmail.com)

**Mariana Millan Fachi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5918-4738>  
Hospital Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [marianamfachi@gmail.com](mailto:marianamfachi@gmail.com)

**Marinei Campos Ricieri**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7827-7750>  
Hospital Pequeno Príncipe, Brasil  
E-mail: [marinei.ricieri@hpp.org.br](mailto:marinei.ricieri@hpp.org.br)

### Resumo

**Objetivo:** A prescrição de medicamentos off-label é inevitável na prática clínica neonatal e pediátrica e seu uso pode representar riscos. Este estudo foi conduzido para caracterizar o perfil epidemiológico dos medicamentos off-label e/ou não licenciados prescritos para pacientes de uma unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital exclusivamente pediátrico do Brasil de alta complexidade. **Métodos:** estudo descritivo e transversal, incluindo todas as prescrições médicas do ano de 2019. Os dados foram expressos em média e mediana, ou frequência absoluta e relativa. **Resultados:** foram registrados 24.787 itens de prescrição referentes a 102 medicamentos. Destes, 58% eram off-label e 25% não licenciados. As classes de medicamentos mais prescritas foram os anti-infecciosos e os medicamentos do sistema nervoso central. Além disso, 12% se classificaram como medicamentos de alta vigilância, destacando-se o fentanil (51,0%) como principal fármaco. **Conclusão:** este estudo reforça a importância do farmacêutico como um vigilante fundamental na compreensão do perfil epidemiológico dos medicamentos utilizados na neonatologia e das potenciais reações adversas que estes medicamentos podem causar.

**Palavras-chave:** Recém-nascido; Uso off-label; Unidades de Terapia Intensiva neonatal.

### Abstract

**Objective:** The off-label drug prescription is unavoidable in neonatal and pediatric clinical practice and its use may result risks. This study was conducted to characterize the epidemiological profile of off-label and/or unlicensed drugs prescribed to patients in a neonatal intensive care unit of a high-complexity exclusively pediatric hospital in Brazil. **Methods:** descriptive and cross-sectional study, including all medical prescriptions for the year 2019. Data were expressed as mean and median, or absolute and relative frequency. **Results:** 24,787 prescription items were recorded for 102 medications. Of these, 58% were off-label and 25% unlicensed. The most prescribed drug classes were anti-infective and central nervous system drugs. Moreover, 12% were classified as high-surveillance drugs, principally fentanyl (51.0%) as the main drug. **Conclusion:** this study reinforces the importance of the pharmacist as a fundamental strategy in understanding the epidemiological profile of drugs used in neonatology and the potential adverse reactions that these drugs can cause.

**Keywords:** Newborn; Off-label use; Intensive Care Units, neonatal.

## Resumen

**Objetivo:** La prescripción de medicamentos no autorizados es inevitable en la práctica clínica neonatal y pediátrica y su uso puede plantear riesgos. Este estudio se realizó para caracterizar el perfil epidemiológico de medicamentos *off-label* y/o sin licencia prescritos a pacientes en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital exclusivamente pediátrico de alta complejidad en Brasil. **Métodos:** estudio descriptivo y transversal, que incluyó todas las prescripciones médicas del año 2019. Los datos se expresaron como media y mediana, o frecuencia absoluta y relativa. **Resultados:** Se registraron 24.787 prescripciones para 102 medicamentos. De estos, el 58% no estaban aprobados y el 25% no tenían licencia. Las clases de medicamentos más recetadas fueron los antiinfecciosos y los medicamentos para el sistema nervioso central. Además, el 12% fueron clasificados como medicamentos de alto riesgo, siendo el fentanilo (51,0%) el principal fármaco. **Conclusión:** este estudio refuerza la importancia del farmacéutico como observador fundamental en la comprensión del perfil epidemiológico de los medicamentos utilizados en neonatología y las posibles reacciones adversas que estos medicamentos pueden provocar.

**Palabras clave:** Recién nacido; Uso no autorizado; Unidades de Cuidado Intensivo neonatal.

## 1. Introdução

Os recém-nascidos (RN) representam uma população de pacientes com preocupações especiais em relação à terapia medicamentosa. A prematuridade e o baixo peso ao nascer, composição corporal, adaptações fisiológicas, atividade de transportadores de fármacos e sensibilidade aos receptores e metabolismo causam um efeito significativo na farmacocinética e farmacodinâmica de muitos medicamentos, tornando sua administração um processo crítico (Allegaert & van den Anker, 2014).

Os RN admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal geralmente recebem medicações que não tem comprovação de eficácia e de segurança devido a um número limitado de estudos direcionados a essa população alvo (Costa et al., 2009; Laforgia et al., 2014). Portanto, muitos medicamentos são utilizados na neonatologia de forma *off-label*, que, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é caracterizado como o uso que não consta em bula e que é diferente das informações da licença concedida pela Agência para a utilização (ANVISA, 2005). Já os medicamentos não licenciados são aqueles que não possuem registro junto ao órgão regulador ou que foram manufaturados ou modificados em hospital (Ferreira et al., 2012).

O objetivo desse estudo foi delinear o perfil epidemiológico de prescrição dos medicamentos *off-label* e/ou não licenciados na UTI neonatal de um hospital de alta complexidade. A partir dos resultados é possível direcionar as atividades do farmacêutico clínico para promoção de ações de segurança sobre esses medicamentos, como por exemplo, orientações para enfermagem, no sentido de prevenir erros de administração; elaboração de material informativo (guia, manual, boletins) e sugestões de melhorias de processo (*double-check*, padronização de novos fármacos, revisão de doses) (ANVISA, 2005; Blanco-Reina et al., 2016; Carvalho et al., 2012; Kalikstad et al., 2010; Mason et al., 2012).

## 2. Metodologia

Este é um estudo com delineamento transversal, retrospectivo e de análise documental (Estrela, 2018; Gil, 2002; Merchán-Hamann & Tauil, 2021; Pereira et al., 2018; Toassi & Petry, 2021). A análise do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados foi referente ao ano de 2019, realizada na UTI neonatal do Hospital Pequeno Príncipe, em Curitiba-Paraná, a qual conta com 20 leitos. A maioria dos pacientes admitidos nesta unidade apresentam uma doença de base cardíaca, e os principais diagnósticos são bronquiolite complicada e sepsé neonatal precoce ou tardia. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Pequeno Príncipe, Brasil (protocolo No. CAAE 33774920.6.0000.0097).

A coleta de dados foi conduzida entre janeiro a dezembro de 2019, sendo extraídos os seguintes dados: identificação do paciente, nome do medicamento (conforme cadastro do hospital), forma farmacêutica e posologia.

Foram incluídos todos os medicamentos prescritos nesta UTI, inclusive os de prescrição “se necessário” e todas as formas farmacêuticas.

Após a coleta de dados, os medicamentos foram distribuídos de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), que considera os sistemas ou órgãos, bem como os medicamentos prescritos foram obtidos por meio de relatórios informatizados do sistema de prescrição eletrônica.

Para a avaliação do uso de medicamentos *off-label* e não licenciados foram utilizadas as bulas dos medicamentos disponíveis no Bulário da Anvisa ou bulas dos medicamentos de referência, da indústria detentora do registro. Sendo que para as medicações *off-label* consideramos apenas o fator idade. Além disso, para os medicamentos classificados como *off-label* e não licenciados para a indicação em neonatologia, foi acessado duas literaturas (Micromedex Neofax e Handbook Pediatric and Neonatology) consideradas altamente recomendáveis para consulta de uso e dose de medicamentos em neonatologia (Taketomo et al., 2010). A coleta de dados foi realizada no Microsoft Excel 2017 e os resultados foram apresentados por meio de análise descritiva. Para esta pesquisa foi dispensado a aplicação do TCLE, tendo em vista que é uma pesquisa retrospectiva de análise de relatórios de uso de medicamentos.

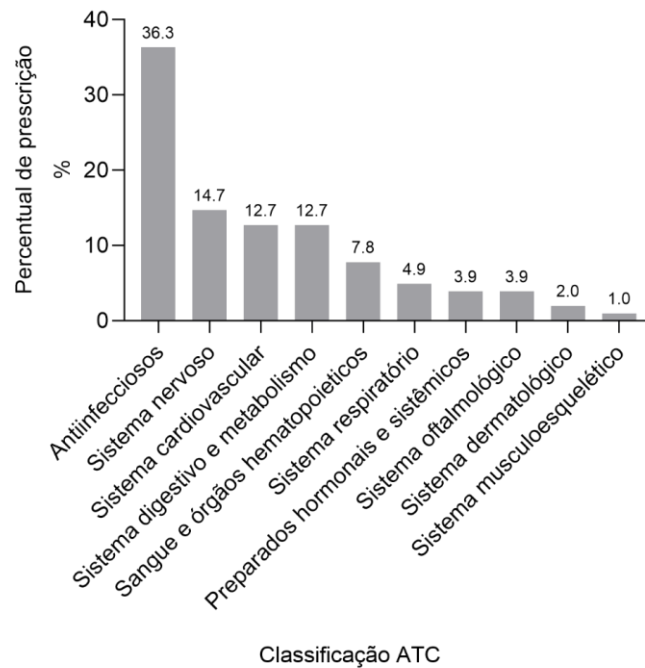
### 3. Resultados

Foi registrado um total de 24.787 itens de prescrição que corresponderam a 102 medicamentos prescritos a 334 pacientes internados na UTI Neonatal. Com base na distribuição de Pareto observou-se que 20% dos medicamentos (n = 30) representaram 80% das prescrições (Arnold & Moore, 1897). A taxa de ocupação neste período foi de 89,19%.

Dos 102 medicamentos, 58% (n=59) foram considerados *off-label* e 25% (n=25) como não licenciados. Sendo que destes, 38% eram via oral ou por sonda gastrointestinal, enquanto 34% eram intravenosos. Dos medicamentos *off-label* (n=59), 35,5% (n=21) não constavam no *handbook* (Taketomo et al., 2010) e 48,2% (n=28) não constavam no Micromedex/neofax (Micromedex®, 2006). Já os não licenciados, 44% (n=11) não estavam listados no handbook e 52% (n=13) não tinha referência no Micromedex/neofax.

De acordo com a classificação ATC nível 1, os medicamentos do grupo J (*anti-infecciosos para uso sistêmico*) e os medicamentos do grupo N (*sistema nervoso*) foram os mais prescritos, seguidos pelos medicamentos do grupo C (*aparelho cardiovascular*) e grupo A (*trato alimentar e metabolismo*), com 36,3%, 14,7%, 12,7% e 12,7%, respectivamente (Figura 1).

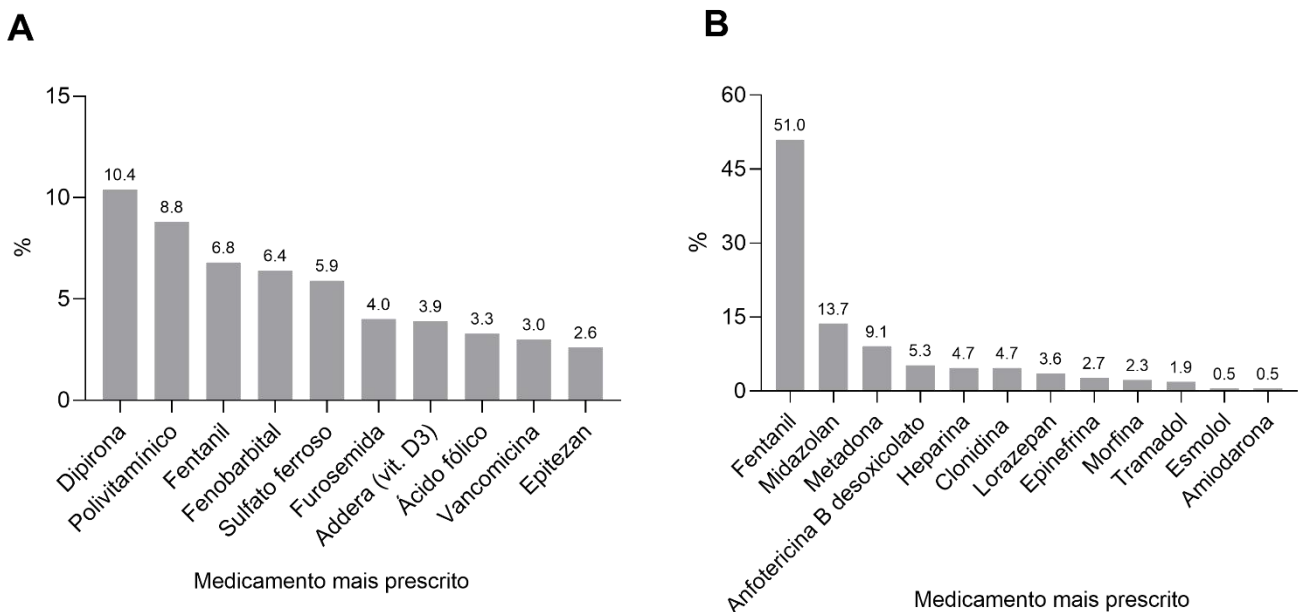
**Figura 1** - Classificação ATC dos medicamentos mais prescritos.



Fonte: Autores (2019).

Conforme a classificação ATC nível 5, o medicamento mais prescrito do total de itens de prescrição foram a dipirona (10,4%), polivitamínicos (8,8%) e fentanil (6,8%) (Figura 2A).

**Figura 2** - Medicamentos mais prescritos na unidade de terapia intensiva neonatal (A) e Medicamentos de alta vigilância mais prescritos (B).



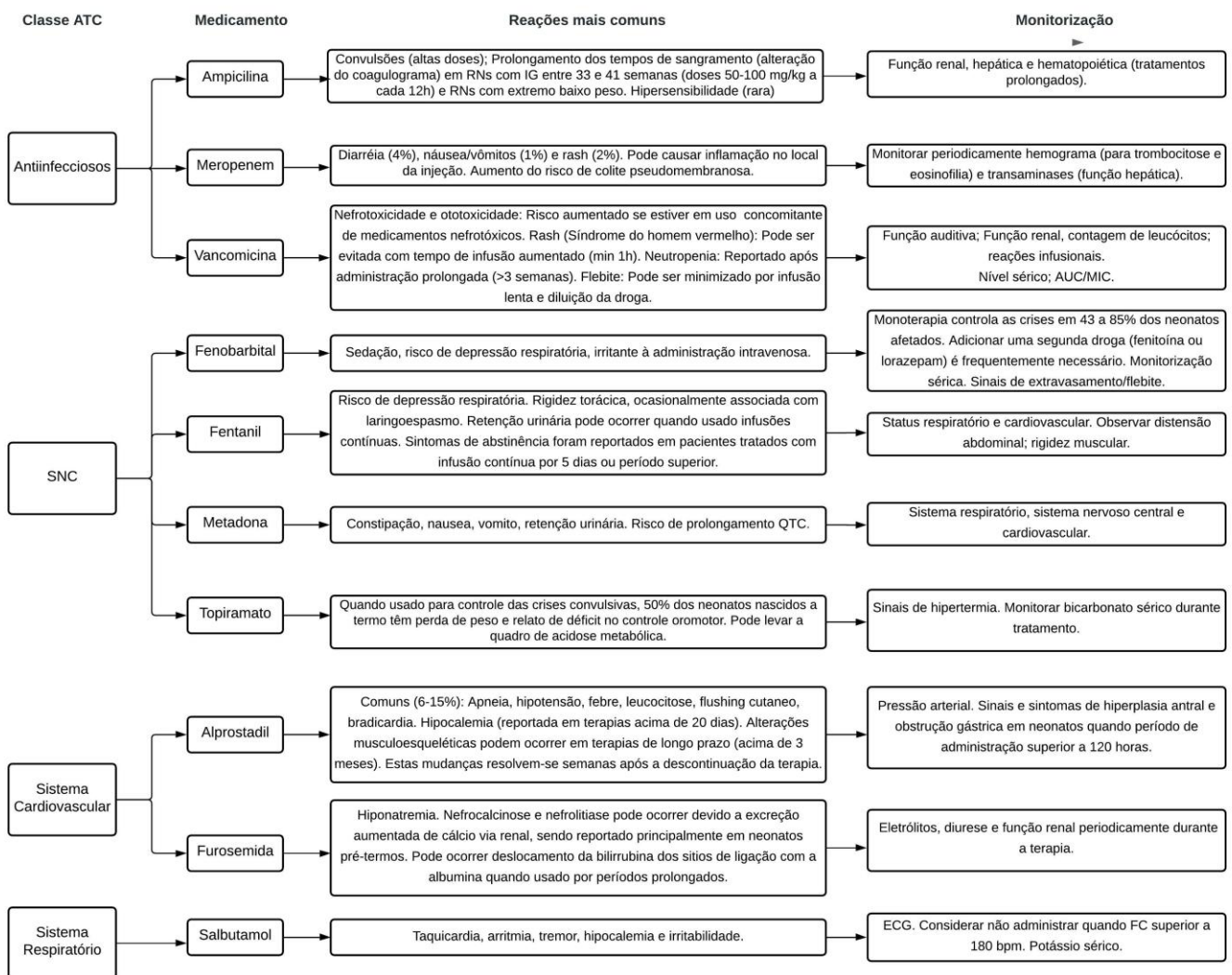
Fonte: Autores (2019).

Com relação aos medicamentos de alta vigilância (MAV), 12% dos 102 se classificam como MAV, destacando-se o fentanil (51,0%) midazolam (13,7%) e metadona (9,1%) (Figura 2B).

Outros medicamentos de alta vigilância presentes, mas prescritos em menor frequência foram a heparina, enoxaparina, insulina NPH, insulina regular, morfina, noradrenalina, dobutamina e milrinona.

As reações adversas mais prevalentes dos medicamentos mais prescritos na UTI neonatal em estudo estão sumarizadas na Figura 3. As informações sobre as principais reações adversas foram obtidas pelo VigiAccess (OMS) (WHO, 2021). Destes, de acordo com o VigiAccess, os que tiveram maior número de reações adversas relatadas são vancomicina (n=478), ampicilina (n=434), fentanil (n=346) e salbutamol (n=313). (Dados coletados até 08 de junho de 2021).

**Figura 3** - Reações adversas mais comuns e parâmetros de monitorização dos medicamentos prescritos na UTI neonatal.



Nota: Dados obtidos do Micromedex (Micromedex®, 2006). Fonte: Autores (2019).

#### 4. Discussão

A imaturidade fisiológica dos neonatos compromete a absorção e a distribuição de fármacos devido à composição dos compartimentos corporais e conteúdo de água, ligação de proteínas, fatores hemodinâmicos e metabolismo de drogas (*clearance* renal ou hepático). Justamente por isso, há a necessidade de estudos direcionados para essa população, contudo este

número ainda é muito limitado, resultando em uso de grande parte de medicamentos como *off-label* ou não licenciados (Gore et al., 2017).

Dos 102 medicamentos, 58% (n=59) foram considerados *off-label* e 25% (n=25) como não licenciados, diferindo do estudo de Yue et al (2020), que relatou que 21% dos 81 produtos usados eram *off-label*. Contudo no estudo de Yue et al (2020), os medicamentos com finalidade de nutrição e medicamentos que atuam no SNC foram excluídos.

Dentre os medicamentos listados no presente estudo, destaca-se a dipirona, que é classicamente uma medicação não aprovada pela FDA, devido ao risco de induzir anemia aplásica e agranulocitose. Além disso, é frequentemente prescrita e empregada em pacientes de UTI, pela sua disponibilidade para uso intravenoso, o que favorece sua prescrição em pacientes hospitalizados. Tradicionalmente, tem sido prescrita e utilizada em pacientes com febre refratária e para analgesia (Işık et al., 2014). Na UTI neonatal do hospital em estudo, a dipirona está associada a um grande número de prescrições, devido a ser prescrita como “se necessário”, sendo muitas vezes não utilizada. O estudo de L. Dos Santos, I. Heineck encontrou resultados semelhantes (27%), incluindo os “se necessário” e pacientes pós-cirúrgicos (Dos Santos & Heineck, 2012).

Similar a estudos anteriores, este estudo traz os medicamentos do sistema nervoso central como o segundo grupo farmacológico mais prescrito como *off-label*. Possivelmente pela UTI neonatal do hospital Pequeno Príncipe possuir característica cirúrgica e ter pacientes com complicações neurológicas pós-natal, sendo relativamente comum a prescrição de sedoanalgesia e anticonvulsivantes.

Similar ao estudo de Girardi et al (2017) e Hsieh et al (2014), o fentanil foi o mais prevalente nos prescrições, por estar preconizado no protocolo institucional, bem como pela recomendação por algumas diretrizes internacionais de neonatologia e pediatria, apesar da fraca evidência para seu uso (Ancora et al., 2019; Bellù R, 2021). O fentanil é aprovado para uso em crianças  $\geq 2$  anos para ação analgésica de curta duração durante os períodos anestésicos, pré-medicação, indução e manutenção, e no pós-operatório imediato conforme a necessidade. Contudo, este fármaco não é aprovado para uso fora do período perioperatório para dor ou sedação, ou em crianças fora da sala cirúrgica (Taketomo et al., 2010).

A alta prevalência de infecções neonatais tardias por *Staphylococcus* coagulase-negativa explica o uso frequente de vancomicina em unidades neonatais, com destaque a UTI do hospital de estudo. O *S. epidermidis* é a espécie mais encontrada deste gênero, com resistência in vitro predominante à oxacilina/meticilina, confirmada em perfis de sensibilidade in vitro. A vancomicina é um antibacteriano glicopeptídeo indicado no tratamento de infecções causadas por espécies de *Staphylococcus* resistentes à oxacilina/meticilina (Pinheiro et al., 2014; Srinivasan et al., 2002).

Girardi et al. (2017), encontraram como medicamento mais prescrito a ampicilina (97,1%), podendo em algum momento ser prescrita vancomicina em 35% dos casos (5º antimicrobiano mais prescrito). Em termos de classe ATC, os antimicrobianos foram os medicamentos mais prescritos, principalmente ampicilina e amicacina. Na sequência os autores relataram a prescrição de medicamentos para analgesia (2º), cardiovascular (3º) e para o sistema respiratório (6º) (Girardi et al., 2017). O estudo de Hsieh (2014) teve entre os dez medicamentos mais prescritos ampicilina, gentamicina, vancomicina, fentanil, dopamina e midazolam. Apenas 35% tinha aprovação pelo FDA (ou seja, não eram *off-label*) (Hsieh et al., 2014).

A via de administração mais utilizada por essa população no estudo foi a via oral (38%), seguida pela intravenosa (34%), diferindo do estudo de Yue et al (2020) em que a maior medicamentos (62%) apresentavam-se para via endovenosa, seguido pela via oral (26%). Entretanto, uma das maiores dificuldades em administrar medicamentos via oral para neonatos é a habilidade de ingerir, mesmo formas farmacêuticas como xaropes (O'Brien et al., 2019). Pacientes que possuem sondas para nutrição e dieta, além de medicamentos, precisam recebê-los na forma líquida, que pode ser conseguido por preparações extemporâneas ou soluções utilizando formas sólidas do medicamento mais um diluente, que pode ser água destilada. Muitas vezes a sonda precisa ser lavada entre as medicações, a fim de evitar qualquer resíduo, ou entre medicação e alimento (Engle & Hannawa, 1999; O'Brien et al., 2019; Yue et al., 2020).

No estudo de Yue et al (2020), 81 produtos foram usados, dos quais 21% em *off-label*. Foram excluídos os medicamentos com finalidade de nutrição e medicamentos que atuam no SNC não foram citados. O medicamento mais prescrito foi a vitamina K, usada na condição de prematuridade. Os pré-termos receberam 53% de medicamentos *off-label*. A maior parte deles eram antimicrobianos, sendo a vancomicina a mais utilizada nos neonatos pré-termos. No entanto, assim como no nosso estudo, as vitaminas estavam entre os medicamentos mais prescritos, principalmente para os neonatos pré-termos.

O ambiente hospitalar é passível de mortes, dentre as quais podem ser mortes preveníveis. Erros de utilização de medicamentos são numerosos e na maioria das vezes são suscetíveis à prevenção. Todo esse processo deve envolver uma equipe multiprofissional, que deve atuar integrada nas etapas de seleção, gestão, prescrição, dispensação e administração de medicamentos (Zheng et al., 2018), sem esquecer da identificação, monitoramento e acompanhamento de reações adversas medicamentosas (Nunes et al., 2008). O farmacêutico clínico tem papel essencial nessa dinâmica de trabalho multiprofissional, sendo responsável por garantir regimes posológicos adequados, além da preparação, armazenamento e a administração correta dos medicamentos, bem como o monitoramento dos parâmetros necessários para garantir a efetividade e prevenir as toxicidades (Nunes et al., 2008; Rostas, 2018; Stewart et al., 2007).

## 5. Conclusão

O estudo demonstrou que os principais medicamentos *off-label* ou não licenciados na UTI neonatal pesquisada foram os medicamentos com ação no sistema nervoso central e anti-infecciosos. Assim, reforça-se a importância da compreensão do perfil epidemiológico e o papel da equipe multiprofissional nesta unidade, principalmente do farmacêutico que tem uma ação essencial para a avaliação do risco-benefício destes medicamentos. É essencial o desenvolvimento profissional contínuo e o acesso às melhores evidências disponíveis para permitir que o farmacêutico clínico tome as decisões mais assertivas sobre prescrições *off-label* pediátricas. Por fim, sugere-se para trabalhos futuros, a projeção de estudos como este em outros hospitais para verificar se o mesmo perfil de medicamentos seria reprodutível.

## Agradecimentos

A todos que auxiliaram indiretamente a condução deste projeto.

## Referências

- Allegaert, K., & van den Anker, J. N. (2014). Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. *Neonatology*, 105(4), 344-349. <https://doi.org/10.1159/000360648>
- Ancora, G., Lago, P., Garetti, E., Merazzi, D., Savant Levet, P., Bellieni, C. V., Pieragostini, L., & Pirelli, A. (2019). Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr*, 108(2), 208-217. <https://doi.org/10.1111/apa.14606>
- ANVISA. (2005). Como a Anvisa vê o uso *off-label* de medicamentos. Brasília. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm)> Acesso em: 18/05/20.
- Arnold, B. C. Pareto Distribution. In Wiley StatsRef: Statistics Reference Online (pp. 1-10). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat01100.pub2>
- Bellù R, R. O., Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. (2021). Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013732.pub2>.
- Blanco-Reina, E., Medina-Claros, A. F., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E. I., & Ruiz-Extremera, Á. (2016). Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones *off-label*. *Medicina Intensiva*, 40(1), 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.007>
- Carvalho, C. G., Ribeiro, M. R., Bonilha, M. M., Fernandes Jr, M., Procianny, R. S., & Silveira, R. C. J. J. d. P. (2012). Uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. 88(6), 465-470.

- Costa, P. Q. d., Rey, L. C., & Coelho, H. L. L. (2009). Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil %J *Jornal de Pediatria*. 85, 229-235. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572009000300008&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000300008&nrm=iso)
- Dos Santos, L., & Heineck, I. (2012). Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*, 36(4), 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.12.008>
- Engle, K. K., & Hannawa, T. E. (1999). Techniques for administering oral medications to critical care patients receiving continuous enteral nutrition. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 56(14), 1441-1444. <https://doi.org/10.1093/ajhp/56.14.1441> %J *American Journal of Health-System Pharmacy*
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. Artes médicas.
- Ferreira, L. d. A., Ibiapina, C. d. C., Machado, M. G. P., & Fagundes, E. D. T. J. R. d. A. M. B. (2012). A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. 58(1), 82-87.
- Gil, A. C. (2002). *Como elaborar projetos de pesquisa*. Editora Atlas SA.
- Girardi, A., Galletti, S., Raschi, E., Koci, A., Poluzzi, E., Faldella, G., & De Ponti, F. (2017). Pattern of drug use among preterm neonates: results from an Italian neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*, 43(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0354-z>
- Gore, R., Chugh, P. K., Tripathi, C. D., Lhamo, Y., & Gautam, S. (2017). Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Curr Clin Pharmacol*, 12(1), 18-25. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170317161935>
- Hsieh, E. M., Hornik, C. P., Clark, R. H., Laughon, M. M., Benjamin, D. K., Jr., Smith, P. B., & Best Pharmaceuticals for Children Act—Pediatric Trials, N. (2014). Medication use in the neonatal intensive care unit. *American journal of perinatology*, 31(9), 811-821. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361933>
- Işık, M., Kaya, Z., Belen, F. B., Aktaş, A. T., Tezer, H., & Gürsel, T. (2014). Life-threatening agranulocytosis, anemia, and plasmacytosis after dipyron use for fever in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36(1), e46-48. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31826e7d9d>
- Kalikstad, B., Skjerdal, Å., & Hansen, T. W. R. J. A. o. d. i. c. (2010). Compatibility of drug infusions in the NICU. 95(9), 745-748.
- Laforgia, N., Nuccio, M. M., Schettini, F., Dell'Aera, M., Gasbarro, A. R., Dell'Erba, A., & Solarino, B. (2014). Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int*, 56(1), 57-59. <https://doi.org/10.1111/ped.12190>
- Mason, J., Pirmohamed, M., & Nunn, T. J. E. j. o. c. p. (2012). Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. 68(1), 21-28.
- Merchán-Hamann, E., & Tauli, P. L. (2021). Proposal for classifying the different types of descriptive epidemiological studies. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30, e2018126.
- Micromedex®. (2006). *Micromedex® Healthcare Series [Internet database]*. In: Thomson Reuters (Healthcare) Greenwood Village (CO).
- Moore, H. L. (1897). *Cours d'Économie Politique*. By Vilfredo Pareto, Professeur à l'Université de Lausanne. Vol. I. Pp. 430. 1896. Vol. II. Pp. 426. 1897. Lausanne: F. Rouge. *The ANNALS of the American Academy of Political and Social Science*, 9(3), 128-131. <https://doi.org/10.1177/000271629700900314>
- Nunes, P. H. C., Pereira, B. M. G., Nominato, J. C. S., Albuquerque, E. M. d., Silva, L. d. F. N. d., Castro, I. R. S. d., & Castilho, S. R. d. J. R. B. d. C. F. (2008). Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. 44(4), 691-699.
- O'Brien, F., Clapham, D., Krysiak, K., Batchelor, H., Field, P., Caivano, G., Pertile, M., Nunn, A., & Tuleu, C. (2019). Making Medicines Baby Size: The Challenges in Bridging the Formulation Gap in Neonatal Medicine. 20(11), 2688. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2688>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*.
- Pinheiro, L., Brito, C. I., Pereira, V. C., Oliveira, A., Camargo, C. H., & Cunha Mde, L. (2014). Reduced susceptibility to vancomycin and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 109(7), 871-878. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140120>
- Rostas, S. (2018). Ethical Considerations of a Neonatal Intensive Care Unit Pharmacist. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 32, 21-23. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000311>
- Srinivasan, A., Dick, J. D., & Perl, T. M. (2002). Vancomycin resistance in staphylococci. *Clinical microbiology reviews*, 15(3), 430-438. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.3.430-438.2002>
- Stewart, D., Rouf, A., Snaith, A., Elliott, K., Helms, P. J., & McLay, J. S. (2007). Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol*, 64(1), 90-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02865.x>
- Taketomo, C. K., Hodding, J. H., & Kraus, D. (2010). *Pediatric and neonatal dosage handbook*. Hudson (OH): Lexi Comp.
- Toassi, R. F. C., & Petry, P. C. (2021). *Metodologia científica aplicada à área da Saúde*.
- WHO. (2021). *VigiAccess*. <http://www.vigiaccess.org/>
- Yue, Y., Chen, L., Choonara, I., Xiong, T., Ojha, S., Tang, J., Wang, Y., Zeng, L., Shi, J., Wang, H., & Mu, D. (2020). Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit. *The Journal of international medical research*, 48(5), 300060520914197-300060520914197. <https://doi.org/10.1177/0300060520914197>
- Zheng, Z., Zeng, Y., & Huang, H. (2018). Pharmacists' role in off-label drug use in China. 25(2), 116-116. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2017-001283> %J *European Journal of Hospital Pharmacy*