

## Problemas relacionados a medicamentos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)

Medication-related problems in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU)

Problemas relacionados con la medicación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)

Recebido: 10/12/2024 | Revisado: 20/12/2024 | Aceitado: 21/12/2024 | Publicado: 23/12/2024

**Gabriela Martines Almeida Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4128-3851>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: [Gabriela.martines\\_@hotmail.com](mailto:Gabriela.martines_@hotmail.com)

**Ane Beatriz Dantas Celestino**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6794-5596>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: [biacelestino12@gmail.com](mailto:biacelestino12@gmail.com)

**Basma Mohamed Ahmed Hassan**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4308-5429>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: [mbasma@live.com](mailto:mbasma@live.com)

**Raquel Silveira Bertoluci**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4947-6714>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: [raquel.bertoluci@animaeducacao.com.br](mailto:raquel.bertoluci@animaeducacao.com.br)

### Resumo

**Introdução:** A farmacoterapia em neonatos é desafiadora pela imaturidade dos órgãos responsáveis pela absorção, metabolismo e excreção dos medicamentos. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os principais problemas relacionados a medicamentos em unidade de terapia intensiva neonatal e a importância da assistência farmacêutica para corrigir, minimizar e evitar a ocorrência dos PRMs em UTIN. **Método:** Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. **Resultados:** Os principais PRMs identificados foram os erros de prescrição e administração adstrito à falta de protocolos e infraestrutura. Os neonatos prematuros utilizam medicamentos com especialidades diferentes, muitos desses medicamentos são classificados como Off-Label (OL) e Não Licenciado (NL). As Recomendações Farmacêuticas (RFs) realizadas estavam relacionadas principalmente ao ajuste de dose, intervalo e concentração padrão. As RFs realizadas obtiveram boa porcentagem de aceitação pela equipe multiprofissional. **Conclusão:** O estudo mostrou que PRMs são muito frequentes em pacientes internados em UTIN, e reforça a importância do farmacêutico para corrigir, minimizar e evitar que estes erros aconteçam, assegurando a segurança e efetividade da farmacoterapia em RNs.

**Palavras-chave:** Assistência Farmacêutica; Metabolismo; Preparações Farmacêuticas; Recém-Nascido; Tratamento Farmacológico; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

### Abstract

**Introduction:** Pharmacotherapy in neonates is challenging due to the immaturity of the organs responsible for the absorption, metabolism and excretion of medications. **Objective:** The objective of the present study is to carry out an integrative review of the literature on the main problems related to medications in neonatal intensive care units and the importance of pharmaceutical assistance to correct, minimize and prevent the occurrence of DRPs in NICUs. **Method:** A bibliographic survey was done in Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), and PubMed databases. **Results:** The main DRPs identified were prescription and administration errors linked to the lack of protocols and infrastructure. Premature neonates use medications with different specialties, many of these medications are classified as Off-Label (OL) and Unlicensed (UL). The Pharmaceutical Recommendations (RFs) were mainly related to dose adjustment, interval, and standard concentration. The RFs carried out had a good percentage of acceptance by the multidisciplinary team. **Conclusion:** The study showed that DRPs are very common in patients admitted to the NICU, and reinforces the importance of the pharmacist to correct, minimize, and prevent these errors from happening, ensuring the safety and effectiveness of pharmacotherapy in NBs.

**Keywords:** Pharmaceutical Assistance; Metabolism; Pharmaceutical Preparations; Newborn; Pharmacological Treatment; Neonatal Intensive Care Units.

## Resumen

**Introducción:** La farmacoterapia en neonatos es un desafío debido a la inmadurez de los órganos responsables de la absorción, metabolismo y excreción de los medicamentos. **Objetivo:** El objetivo del presente estudio es realizar una revisión integradora de la literatura sobre los principales problemas relacionados con los medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la importancia de la asistencia farmacéutica para corregir, minimizar y prevenir la aparición de PRM en las UCIN. **Método:** Se realizó un levantamiento bibliográfico en las bases de datos Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y PubMed. **Resultados:** Los principales PRM identificados fueron errores de prescripción y administración vinculados a la falta de protocolos e infraestructura. Los neonatos prematuros utilizan medicamentos con diferentes especialidades, muchos de estos medicamentos se clasifican en Off-Label (OL) y No Licenciado (NL). Las Recomendaciones Farmacéuticas (FR) realizadas estuvieron relacionadas principalmente con el ajuste de dosis, intervalo y concentración estándar. Los RF realizados tuvieron un buen porcentaje de aceptación por parte del equipo multidisciplinario. **Conclusión:** El estudio demostró que los PRM son muy comunes en pacientes ingresados en la UCIN, y refuerza la importancia del farmacéutico para corregir, minimizar y prevenir estos errores, garantizando la seguridad y eficacia de la farmacoterapia en los RN.

**Palabras clave:** Asistencia Farmacéutica; Metabolismo; Preparaciones farmacéuticas; Recién Nacido; Tratamiento Farmacológico; Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

## 1. Introdução

A *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) define problemas relacionados a medicamentos como: “evento ou circunstância esperada ou inesperada que está, ou pode estar errada, na terapia medicamentosa do paciente” (Pharmaceutical Care Network Europe, 2010).

Brasil (2012), na Portaria GM/MS nº 930, define a unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) como um serviço de internação que cuida de forma integral do recém-nascido grave ou potencialmente grave, fornecendo assistência especializada com equipamentos e profissionais qualificados.

No ambiente hospitalar, as interações medicamentosas (IM) são importantes na ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que podem levar a complicações, custos adicionais e óbitos. Os problemas relacionados a medicamentos (PRMs) são os eventos adversos mais comuns durante a internação, representando aproximadamente 3 a 5% das RAMs, muitas das quais poderiam ser evitadas nesse contexto (Ferreira *et al.*, 2019).

A fisiologia das crianças é bastante distinta da fisiologia dos adultos. Os neonatos (recém-nascidos com até 28 dias de vida) ainda não têm seus órgãos completamente desenvolvidos, o que pode aumentar a chance de efeitos adversos associados ao uso de medicamentos, em decorrência de alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. A ocorrência de PRM nesse grupo específico também pode estar relacionada à limitação de literatura e às diferentes recomendações de dosagem entre as referências disponíveis (Garner *et al.*, 2015).

Pesquisas sobre o uso de medicamentos em crianças são escassas, apesar de sua importância para melhorar prescrições médicas, planejar serviços farmacêuticos e identificar problemas relacionados a medicamentos. Há mais de 35 anos, crianças foram denominadas "órfãos terapêuticos", pois frequentemente não são incluídas em testes clínicos de novos medicamentos (Shirkey, 1999; Gomes *et al.*, 2015).

No atendimento a recém-nascidos, a falta de estudos sobre medicamentos é tão significativa que muitos especialistas consideram essa especialidade quase "experimental". Entre 40% e 80% dos medicamentos utilizados em UTIN são usados de forma não convencional (off-label) ou não são licenciados. A Tabela 1 traz a distribuição das prevalências de prescrições por faixa etária, é possível observar que em neonatos e pacientes pediátricos (2 - 11 anos) há uma maior prevalência de medicamentos prescritos OL e NL (Cuzzolin & Agostino, 2016; Dessí *et al.*, 2010). A Tabela 1, a seguir, apresenta a distribuição de prevalências de prescrição segundo a idade:

**Tabela 1** – Distribuição das prevalências de prescrição por faixa etária.

Classe de medicamentos	Faixa etária			p<0,05
	28 dias – 23 meses (n=78)	2 – 11 anos (n=66)	12 – 18 anos (n=30)	
Aprovados	289	309	167	0,161
Não licenciados	78	107	59	0,546
Off-label	453	405	190	0,271
Total de itens prescritos	797	756	391	

Fonte: Becker, Machado & Bueno (2016).

Os medicamentos off-label são usados de maneira diferente da descrita em sua bula quanto à indicação, via de administração, posologia e faixa etária (MCintyre *et al.*, 2000), mas possuem aprovação do órgão regulador para uso no país (Frattarelli *et al.*, 2014). Já os medicamentos não licenciados podem não ter dosagem específica, serem contraindicados para determinados grupos ou idades, ou podem ser modificados, como no preparo de formulações a partir de comprimidos triturados, líquidos orais diluídos ou cápsulas abertas (Frattarelli *et al.*, 2014; Santos, 2009).

Em órgãos reguladores de registro de medicamentos, como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para os países da Europa e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda não há uma regulação específica para os RNs. Isso dificulta a redução do uso de medicamentos off-label (OL) e não licenciados (NL) nessa faixa etária (Azevedo & Costa, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) criou uma lista modelo de medicamentos essenciais para crianças, que é revisada e atualizada periodicamente. No entanto, essa lista ainda é incompleta e insatisfatória, pois faltam formulações adequadas para crianças e há escassez de evidências disponíveis (Coelho *et al.*, 2013).

Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária regularizou a assistência farmacêutica à beira-leito nas UTIs por meio da Resolução N° 7 de 24 de fevereiro (Brasil. Anvisa, 2010). A Resolução N° 585 de 2013 do Conselho Federal de Farmácia reafirmou a importância da assistência farmacêutica nas UTIs, valorizando as atribuições clínicas do profissional (Brasil. CFF, 2013).

O farmacêutico é responsável por atender às necessidades dos pacientes internados na UTI relacionadas ao uso de medicamentos, avaliando os riscos e benefícios. Suas atividades clínicas incluem a avaliação das prescrições médicas, participação em visitas clínicas multiprofissionais, promoção de informações sobre medicamentos, sugestão de alternativas terapêuticas, identificação de interações medicamentosas clinicamente relevantes, monitoramento de farmacoterapias específicas, manejo hidreletrolítico e reconciliação medicamentosa (Maués *et al.*, 2022).

Assim, com a integração do farmacêutico clínico à equipe multiprofissional de atenção ao paciente e sua participação nas discussões terapêuticas, acompanhando a prescrição, a dispensação e a administração de medicamentos, proporciona maior segurança e efetividade da terapia medicamentosa para o paciente (Locatelli *et al.*, 2013).

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os principais problemas relacionados a medicamentos em unidade de terapia intensiva neonatal e a importância da assistência farmacêutica para corrigir, minimizar e evitar a ocorrência dos PRMs em UTIN.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com análise qualitativa (Pereira *et al.*, 2018) e, do tipo específico de revisão integrativa (Mattos, 2015; Anima, 2014; Crossetti, 2012). Ela foi realizada em bases de dados eletrônicas e busca manual em periódicos entre os meses de agosto a outubro de 2024. Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed.

A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta no site: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME. Foram utilizadas as palavras-chave para realização da pesquisa nas bases de dados eletrônicas: “Erros de Medicação”; “Efeitos Adversos”; “Assistência Farmacêutica”; “Preparações Farmacêuticas”; “Unidades de Terapia Intensiva Neonatal”. Incluíram-se artigos que atendessem às palavras-chave de inclusão e que estavam no período entre 2016 a 2024. Excluíram-se artigos repetidos ou duplicados em bases de dados diferentes, artigos incompletos, resumos, resenhas e editoriais.

44 artigos foram selecionados e, após leitura, foram excluídos os que não correspondiam à questão norteadora estabelecida para esta revisão, os que não estavam disponíveis para leitura gratuita, os que não estavam disponíveis em português e as monografias.

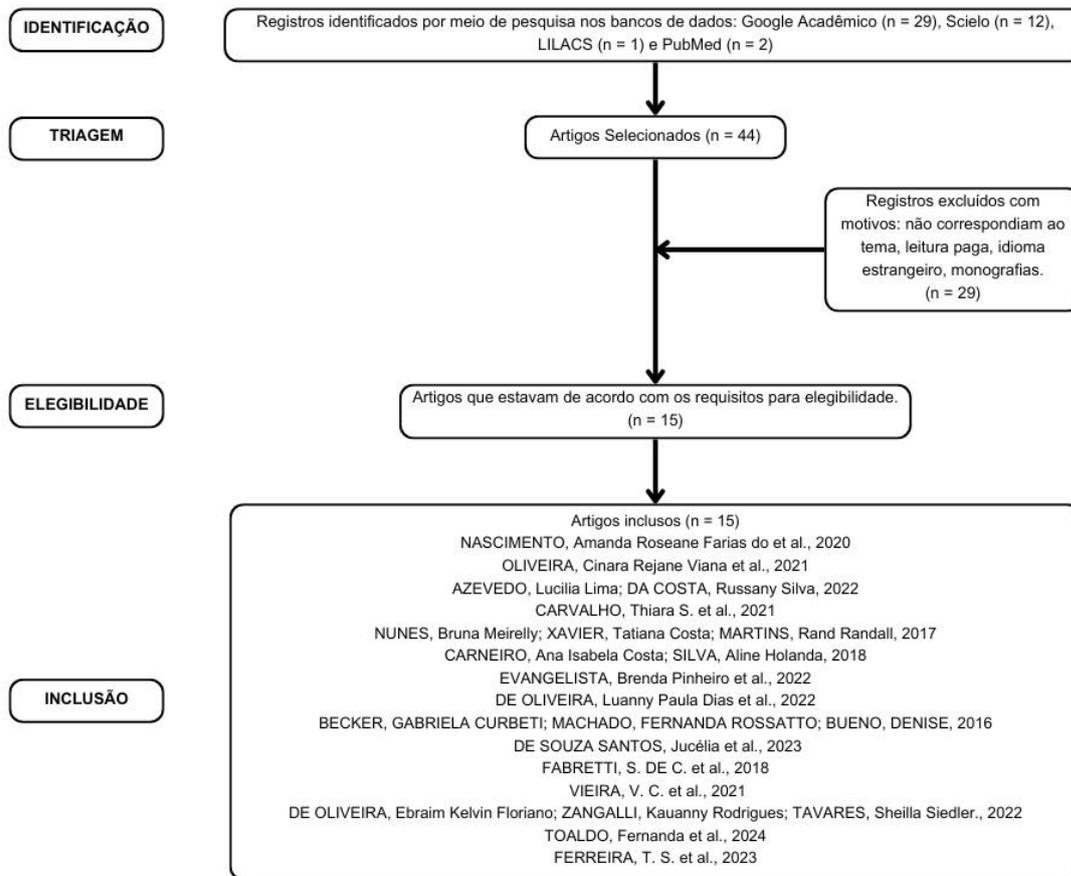
Entre os artigos selecionados, somente 15 artigos abordavam o tema proposto para a realização desta revisão bibliográfica. Para a extração dos dados e análise crítica dos artigos aprovados, elaborou-se uma planilha eletrônica, na qual foram registradas informações sobre: título do artigo, ano de publicação, objetivos, metodologia, amostra, técnica de coleta de dados e técnica de tratamento de dados. Os artigos selecionados e aprovados foram agrupados em 4 categorias:

- A. Problemas relacionados a medicamentos;
- B. Uso de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal;
- C. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva neonatal;
- D. Atuação do farmacêutico na unidade de terapia intensiva neonatal.

## 3. Resultados e Discussão

A identificação e seleção dos artigos seguiu os critérios estabelecidos no protocolo da pesquisa, conforme Figura 1. Inicialmente, foram localizados 44 artigos no Google Acadêmico, SciELO, LILACS e PubMed. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, 15 artigos foram considerados elegíveis para a seleção. O processo de seleção está detalhado no fluxograma abaixo e apresenta as etapas de triagem, exclusão e inclusão dos artigos.

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos estudos sobre PRM em UTIN.



Fonte: Autoria própria.

Os resultados obtidos com a leitura dos 15 artigos aprovados para compor este estudo, e sua posterior discussão, foram extraídos após análise crítica, conforme demonstrado no Quadro 1, para facilitar a visualização e entendimento do assunto tratado em cada artigo.

**Quadro 1** - Caracterização dos quinze artigos que atenderam os critérios de inclusão para revisão bibliográfica sobre PRM em UTIN.

Título do Artigo	Ano	Objetivos	Metodologia	Amostra	Técnica de coleta de dados	Técnica de tratamento de dados
Problemas relacionados ao uso de medicamentos administrados via sonda nasointestinal em pacientes neonatais	2022	Elaborar uma revisão sistemática sobre os principais erros de medicação vivenciados por pacientes neonatos internados em UTI enquanto fazem uso de Sonda Enteral.	Estudo bibliográfico descritivo do tipo revisão sistemática da literatura.	Os artigos foram pesquisados sem restrição de idiomas e sem recorte temporal, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Database of Systematic Reviews, Epistemonikos, Health Evidence, Health Systems Evidence e National Center for Biotechnology Information, além do Google Scholar (literatura cinzenta).	A coleta de dados foi realizada em seis etapas: 1) elaboração da hipótese seguida pela pergunta norteadora; 2º) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3) categorização dos estudos; 4) análise crítica de estudos selecionados; 5º) discussão dos resultados e 6º) síntese dos resultados.	A pesquisa foi refinada segundo a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, Objetivos) com o intuito de conferir validade interna ao trabalho (CHAPUIS <i>et al.</i> , 2019).
Perfil de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos em cuidados intensivos	2016	Analisar o perfil de utilização de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital universitário.	Estudo com delineamento transversal e descritivo.	174 pacientes foram escolhidos de forma aleatória por conveniência, com idade entre 0 e 18 anos, internados na UTIP do HCPA de janeiro a dezembro de 2014.	Análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que estiveram internados na UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o ano de 2014.	O cálculo da amostra foi realizado pelo programa WINPEPI versão 11.43, considerando que houve 484 internações na UTIP em 2013.
Segurança do paciente em unidade de terapia intensiva neonatal: o impacto das recomendações farmacêuticas	2018	Descrever as Recomendações Farmacêuticas (RF) realizadas durante a monitorização dos pacientes neonatos de uma maternidade de Fortaleza, classificando-as e analisando-as quanto ao impacto, principais classes medicamentosas e profissionais envolvidos, forma de contato e aceitação.	Estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo.	161 pacientes estiveram internados no hospital nas UTINs onde o estudo foi realizado.	A pesquisa foi realizada por meio de análises dos Formulários de Recomendações Farmacêuticas, os dados são referentes ao período de janeiro a junho de 2018. Foram incluídos no estudo os RNs com tempo mínimo de internação de 24 horas e que tiveram pelo menos um fármaco prescrito por um dia.	Os dados foram avaliados individualmente, digitados, armazenados em planilhas no programa Excel, versão 2013, e apresentados em tabelas e gráficos. As recomendações foram quantificadas e categorizadas conforme a nomenclatura padronizada pelo serviço de farmácia clínica da instituição, assim como os profissionais envolvidos, modo pelo qual foi feita e a taxa de aceitação destas.
Análise de interações medicamentosas potenciais na UTI neonatal de um hospital público da Bahia	2021	Avaliar o perfil das potenciais interações medicamentosas da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo) de um hospital público infantil do interior da Bahia.	Estudo descritivo com delineamento transversal.	Prescrições impressas disponíveis da UTI-Neo, que atendiam aos critérios da pesquisa.	Conter a identificação do paciente e do prescritor 2) Prescrição de dois ou mais fármacos para uso concomitante (com as devidas informações) incluindo aqueles administrados de forma irregular e intermitente; 3) Ter sido elaborada durante o período do estudo.	Software IBM Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS) for Windows versão 20.0, consistindo em análise descritiva.
Eventos adversos no processo de medicação	2022	Compreender quais são os principais fatores que predisõem	Revisão integrativa.	Buscas nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval	Para a construção da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia	Ferramenta Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

em unidade de terapia intensiva neonatal: uma revisão integrativa da literatura		EA, os EA no processo de medicação na UTIN e estratégias de melhoria conforme a literatura.		System Online (MEDILENE); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e Bibliografia Nacional en Ciencias de la Salud Argentina (Binacis). Descritores selecionados: Recém-Nascidos; Unidade de Terapia Intensiva; Erros de medicação.	População / problema; Intervenção; Controle / comparação; Oucomes (desfecho) (PICO). O critério abordado para a inclusão foi estudos completos; publicados entre janeiro de 2016 a março de 2022; nos idiomas em português inglês e espanhol; que abrangiam a temática direcionada a cuidados intensivos neonatais, erros de medicação e segurança do paciente.	Analyses (PRISMA) apresentado no fluxograma.
Segurança do paciente pediátrico no uso de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva	2022	Analisar por meio da literatura os principais aspectos segurança do paciente pediátrico no uso de medicamentos na UTI.	O estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica qualitativa.	A pesquisa foi realizada entre os meses de outubro e dezembro de 2021, nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).	Produções científicas que abordassem sobre a segurança do paciente pediátrico no uso de medicamentos na UTI. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde: “segurança do paciente”; “uso de medicamentos” “Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica”.	Os critérios para inclusão dos estudos foram: pesquisas do tipo artigo científico, em língua portuguesa, com o tema segurança do paciente no uso de medicamentos no contexto hospitalar, publicados entre 2013 e 2021. Já os critérios de exclusão foram: estudos duplicados ou que não respondessem aos objetivos da pesquisa.
Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos	2018	Verificar a aplicação e o desempenho dos rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos hospitalizados.	Estudo de coorte, aplicando-se a técnica de revisão de prontuários utilizando uma lista de rastreadores para a identificação de EA.	125 recém-nascidos internados nos setores de UTI neonatal e UCINCo do hospital durante o ano de 2013.	Recém-nascidos internados nos setores de UTI neonatal e UCINCo que utilizaram pelo menos um medicamento. Foram excluídos do estudo aqueles recém-nascidos internados que usaram exclusivamente os seguintes medicamentos: pomadas emolientes para assaduras, antissépticos para o coto umbilical e/ou uso tópico, soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) para uso inalatório e/ou para limpeza nasal, vacinas BCG e para hepatite B, e vitamina K oral e/ou injetável.	O desempenho dos rastreadores foi calculado utilizando-se o modelo de rendimento proposto por Giordani <i>et al.</i> e Rozenfeld <i>et al.</i>
Morte precoce, morbidade e farmacoterapia em prematuros extremos e muito prematuros em unidades de terapia	2022	Avaliar a evolução dos prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatais, quanto ao uso de suporte ventilatório e de medicamentos, óbito, sobrevida e	Estudo de coorte.	163 prematuros, muito prematuros e extremos internados em três unidades de terapia intensiva neonatais, durante 2016 e 2017.	Questionário digital através de tablets com o software Kobo Toolbox 1.4.8@. A coleta de dados do campo principal ocorreu entre junho de 2018 e maio de 2019.	Análise descritiva das variáveis por meio de frequências absolutas e relativas.

intensiva neonatal		viabilidade.				
Problemas relacionados a medicamentos em neonatos cardiopatas internados em unidade de terapia intensiva	2019	Determinar a frequência e a natureza dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em neonatos cardiopatas internados em uma unidade de terapia intensiva.	Estudo transversal prospectivo.	122 neonatos de ambos os sexos, que possuíam cardiopatia foram incluídos no estudo.	A coleta de dados foi realizada a partir dos registros do serviço de farmácia clínica da instituição, Durante a permanência na UTIN, os neonatos foram avaliados quanto ao número de medicamentos prescritos, à ocorrência de PRM e suas intervenções.	Livro Neofax® 2011 e bases de dados Micromedex® e Uptodate®.
Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal	2017	Determinar os principais problemas relacionados a medicamentos em neonatos sob uso de antimicrobianos.	Estudo observacional, prospectivo e longitudinal.	152 neonatos expostos à terapia antimicrobiana no período de outubro de 2015 a outubro de 2016.	Formulário de acompanhamento farmacoterapêutico utilizado pelo Serviço de Farmácia Clínica da instituição para o acompanhamento dos neonatos internados na UTI neonatal.	Programa Stata versão 12 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Foi executada análise descritiva, e as variáveis clínicas e terapêuticas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas, ou por média e desvio padrão.
Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo	2021	Analisar a utilização dos antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, tendo em vista o seguimento farmacoterapêutico.	Estudo transversal retrospectivo quantitativo.	56 pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.	A fonte de dados foi os prontuários médicos e formulários farmacêuticos. As variáveis adotadas foram relacionadas ao gênero do paciente, peso, motivo do internamento, antibiograma, cultura de bactérias e seguimento farmacoterapêutico.	Para interpretação dos dados utilizou-se o método de análise quantitativa processados em programa estatístico SPSS®.
Indicadores clínicos da farmácia clínica em unidades de terapia intensiva neonatais	2022	Avaliar a influência da utilização de indicadores clínicos e relacionados à farmacoterapia nas unidades de terapia intensiva neonatais de um hospital referência em Belém do Pará.	Estudo do tipo prospectivo e exploratório com abordagem quantitativa, adaptado conforme metodologia descrita por Hochman (2005) e Saraiva (2015).	Análise das atividades farmacêuticas registradas em prontuários e formulários específicos. Foi realizada uma busca no banco de dados da literatura e uma pesquisa documental, para contextualizar os temas relacionados ao trabalho proposto.	Foram selecionadas para o estudo as UTIs-NEO A1, A2, A3 e A4, sendo composta por 10 leitos cada um e atende de modo geral, pacientes com idade de 0 a 28 dias de nascido em estado grave, sendo portadores de doenças crônicas, neurológicas, infecciosas, dentre outros. Foi utilizado os descritores: indicadores farmacêuticos, gestão farmacêutica, farmácia clínica e outros.	Os dados coletados foram plotados em planilhas no software Microsoft Excel® 2019 para realizar o levantamento estatístico. Para determinação da significância estatística, o Teste Qui-Quadrado com correção de Yates foi usado para análise do parâmetro de não conformidades dos indicadores clínicos. Os testes foram realizados por meio do programa BioEstat 5.0.
Estudo da utilização de medicamentos em neonatos da unidade de terapia intensiva em maternidade de referência	2023	Identificar, quantificar e classificar os medicamentos comumente usados nos neonatos em UTIN, com o propósito de propor ações sobre o uso racional da farmacoterapia.	Estudo descritivo com delineamento longitudinal.	208 neonatos com tempo médio de internação de 40,6 dias, variando entre 1 e 213 dias. O motivo principal para a internação foi a prematuridade.	Análise das prescrições, extratos e relatórios informatizados do Sistema de Gestão Hospitalar (SGH) e registros do serviço de farmácia clínica, atualizados diariamente durante os primeiros 28 dias de vida do paciente,	Os dados foram planilhados em Excel e analisados de forma descritiva por meio de medidas de frequência, tendência central e de dispersão das variáveis sociodemográficas, relacionadas ao tratamento

					no período de janeiro a agosto de 2020.	medicamentoso e de condições de saúde.
Perfil do uso de medicamentos off-label e não-licenciados em uma Unidade de Terapia Intensiva neonatal	2024	A prescrição de medicamentos off-label é inevitável na prática clínica neonatal e pediátrica e seu uso pode representar riscos.	Estudo com delineamento transversal, retrospectivo e de análise documental	102 medicamentos prescritos a 334 pacientes internados na UTI Neonatal do Hospital Pequeno Príncipe, em Curitiba-Paraná	Janeiro e 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.	Os resultados foram apresentados por meio de análise descritiva. Para esta pesquisa foi dispensado a aplicação do TCLE
Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal	2021	Avaliar o uso de medicamentos off-label e sem licença em recém-nascidos prematuros hospitalizados em unidade de terapia intensiva neonatal.	Estudo de coorte não concorrente.	400 prematuros foram admitidos em três UTI neonatais de três hospitais, sendo dois públicos e um privado em Vitória da Conquista (BA).	Questionário digital por meio de tablets com o software KoBo Toolbox, versão 1.4.8.	Foi realizada análise bivariada para avaliar associações entre o número de medicamentos utilizados (total, off-label e sem licença) e as variáveis explicativas de interesse foram utilizadas para a análise dos dados.

Fonte: Autoria própria.

Carvalho *et al.* (2021), define que os neonatos são aqueles que têm até 28 dias de nascidos. Somado a isso, segundo Carvalho *et al.* (2021) a unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é um setor de suporte avançado e crítico, com pacientes em situação grave que necessitam de atenção multiprofissional especializada, equipe atualizada constante e continuamente, e tecnologias que são destinadas ao diagnóstico, monitoramento e tratamento terapêutico. As unidades de terapia intensiva neonatal oferecem serviço de internação que cuida integralmente do recém-nascido grave ou potencialmente grave, de acordo com o Ministério da Saúde (2012), como já exposto no presente estudo.

Durante a leitura de estudos científicos para a produção desta revisão bibliográfica, observou-se que o sexo masculino foi predominante entre os pacientes internados. Diversos estudos destacaram essa tendência, incluindo Carvalho *et al.* (2021), Becker *et al.* (2016), Nascimento *et al.* (2019), Nunes *et al.* (2017) e Oliveira *et al.* (2021).

Os pacientes da UTI neonatal apresentam características fisiológicas que diferem dos adultos e essas características exigem cuidados especiais no uso de medicamentos. Os neonatos possuem diferenças na absorção, distribuição, metabolização e excreção das drogas. Os recém-nascidos apresentam um amadurecimento rápido e contínuo e, com isso, há mudança nos efeitos terapêuticos e tóxicos que os medicamentos podem causar (Sorrentino *et al.*, 2016; Chua, Chua & Omar, 2010).

Segundo Nascimento *et al.* (2018), nos neonatos, a imaturidade fisiológica, as alterações de peso e o uso de medicamentos off-label contribuem para a ocorrência de problemas relacionados com medicamentos. Fabretti *et al.* (2018), traz em seu estudo que as proporções corporais dos neonatos não são fáceis de se obter, e isso interfere diretamente na dose do medicamento. De acordo com Carvalho *et al.* (2021), os neonatos apresentam os seus órgãos em constante desenvolvimento, e isso influencia nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e no aumento dos eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos.

Os neonatos fazem parte de um grupo que requer cuidados especiais. A metabolização dos medicamentos, como os medicamentos agem sobre os órgãos-alvos, como estes órgãos reagem e a função renal imatura nesses pacientes corroboram para que a meia-vida dos medicamentos seja aumentada, e isso pode trazer como consequência um acúmulo destes fármacos no organismo (Vieira *et al.*, 2020).

"A farmacocinética lida com a absorção, distribuição, biotransformação e excreção das drogas. Esses fatores, associados à dosagem, determinam a concentração da droga em seus sítios de ação e, por consequência, a intensidade de seus efeitos em função do tempo." (Goodman *et al.*, 1975, p.1-2). Nesta área, são identificadas e quantificadas as características dos fármacos em si, seu tempo de duração no organismo até ser degradado ou até atingir o órgão-alvo (Bittencourt, Caponi & Maluf, 2013).

A farmacocinética é de extrema importância quando se trata de recém-nascidos que necessitam do uso de medicamentos, já que as características específicas dos neonatos podem modificar as doses sub ou supratrapêuticas, dificultar o monitoramento dos medicamentos e, assim, gerar o cálculo de dose dos fármacos, constantemente, para RNs (Nascimento *et al.*, 2020).

Azevedo e Costa (2021) destacam ainda que a variação de peso entre os pacientes neonatais é uma condição que influencia diretamente a necessidade de cálculos precisos para a dosagem de medicamentos, e isso traz desafios no cuidado seguro e eficaz dessa população.

A administração de múltiplos fármacos em pacientes internados em UTIN é uma prática comum, conforme Becker *et al.* (2016) e Carvalho *et al.* (2021). De acordo com Masnoon *et al.* (2017), a utilização de medicamentos de forma empírica e a polifarmácia em RNs faz com que estes pacientes tenham maior risco de apresentar efeitos adversos e interações medicamentosas.

Segundo Carvalho *et al.* (2021), as interações medicamentosas (IMs) são definidas como interação entre fármacos ou entre fármacos e outras substâncias químicas, e produzem como consequência mudanças no efeito do fármaco. As IMs podem

causar uma reação adversa e/ou a falha no tratamento proposto, sendo estas causas importantes do aumento da mortalidade.

As IMs podem ser classificadas em qualitativas: o efeito do fármaco é totalmente diverso do que é esperado, e quantitativas: o efeito do fármaco pode aumentar (sinergia), diminuir (antagonismo parcial) ou parar (antagonismo total). Quanto ao cuidado sobre as IMs pode ser feito modificações na posologia, ajustando-a no horário de administração, troca do fármaco e monitoramento da farmacoterapia (Carvalho *et al.*, 2021).

Carvalho *et al.* (2021), relata como sendo interação medicamentosa mais frequente, a associação fentanil + fenobarbital. “O fentanil, analgésico opióide, tem como efeito adverso a depressão respiratória. O fenobarbital, antiepiléptico, tem como efeito adverso a depressão respiratória e quando em superdosagem, também pode acarretar insuficiência respiratória” (Rang & Dale, 2011).

Assim, a associação desses fármacos pode levar à depressão respiratória aditiva. Para resolução desta IM é necessário realizar ajuste de dose, monitorar os sinais de depressão respiratória e/ou suspender o uso de opioides. O uso de fenobarbital por mais de 15 dias pode reduzir a eficácia do fentanil (Drugdex System, 2010).

A IM relatada acima é referente ao estudo realizado em unidade de terapia intensiva neonatal localizada no município de Feira de Santana – Bahia. Em outro estudo realizado em UTI pediátrica, essa mesma IM foi a terceira mais frequente das interações graves a ocorrer, o que demonstra que esse tipo de interação pode ser recorrente em unidades de terapia intensiva (Lima *et al.*, 2020).

A análise de estudos científicos para compor esta revisão, também trouxe como achado que a utilização de medicamentos off-label e sem licença é comum dentro da UTIN. Ambos os termos foram definidos na introdução deste estudo. Essa prevalência também foi notada por Vieira *et al.* (2021) e Gonçalves *et al.* (2019), durante o estudo realizado em uma unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital do interior da Bahia, localizado no município de Vitória da Conquista.

Todos os medicamentos possuem a sua autorização para comercialização no Brasil através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável pelo registro e informações dos medicamentos em território nacional. No Brasil, EUA e países da Europa, não há uma regulamentação específica para fármacos destinados à população pediátrica (Azevedo & Costa, 2022).

Por causa da pequena quantidade de estudos e testes clínicos de novos medicamentos com a participação de crianças e/ou neonatos, Vieira *et al.* (2020), afirma que essa área chega a ser quase experimental no que diz respeito à utilização dos medicamentos, sejam eles off-label ou não licenciados.

Segundo Nascimento *et al.* (2019), pelo menos um medicamento off-label foi utilizado em grande parte dos pacientes neonatos internados em unidade de terapia intensiva. Devido à alta prevalência de medicamentos off-label utilizados em pacientes recém-nascidos, alguns desses fármacos têm protocolos e ensaios clínicos, entretanto, não possuem ensaios clínicos que tenham os critérios preconizados pelo FDA, segundo Vieira *et al.* (2021).

Nascimento *et al.* (2019) apresenta que o uso de medicamentos off-label, além das características fisiológicas dos neonatos, contribui para o aparecimento de PRMs. O autor destaca ainda que os PRMs que não são solucionados trazem por consequência agravos na condição clínica dos pacientes e estes problemas podem levar à morte.

Becker *et al.* (2016) identificou os fármacos mais prescritos em UTI pediátrica como sendo os atuantes no sistema nervoso, por exemplo, dipirona; fármacos para o sistema digestivo e metabolismo, por exemplo, omeprazol; e os anti-infecciosos de uso sistêmico, por exemplo, vancomicina.

A Tabela 2 apresenta os fármacos mais frequentes nas prescrições de um estudo, realizado na unidade de terapia intensiva pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, o qual avaliou 174 prescrições (Becker, Machado & Bueno, 2016).

**Tabela 2** - Medicamentos mais prescritos na UTIP na amostra estudada.

Medicamento	Nº itens de prescrição	%*
Dipirona	158	8,10
Paracetamol	130	6,66
Midazolam	94	4,81
Fentanila	75	3,85
Morfina	69	3,54
Omeprazol	62	3,18
Ondansetrona	62	3,18
Cetamina	55	2,82
Furosemida	55	2,82
Metoclopramida	55	2,82

\* Percentuais sobre número total de itens prescritos (n=1944).

Fonte: Becker, Machado & Bueno (2016).

A internação associada à utilização de antimicrobianos ocorreu por causa da sepse neonatal em UTIN. Oliveira *et al.* (2021) e Nunes *et al.* (2017) reforçam essa evidência e indicam a sepse como principal responsável pela grande prescrição de antibióticos, como ampicilina e gentamicina. Além disso, os autores destacam complicações relacionadas à resistência bacteriana.

Entre os antimicrobianos, Nascimento *et al.* (2019), cita que a vancomicina é o medicamento mais associado ao PRMs, isso ocorre por conta do ajuste de dose de acordo com a idade e com a função renal do paciente, além disso, há exigências para infusão, já que a infusão rápida causa efeitos adversos severos.

Sabe-se que a utilização de medicamentos é de grande importância para garantir a qualidade de vida, já que estes são utilizados para o tratamento de doenças, restauração da saúde e para prevenção de enfermidades. Entretanto, segundo Vieira *et al.* (2020), os medicamentos podem trazer riscos ao paciente, e, por isso, devem ser receitados visando a segurança e eficácia do tratamento.

Os prematuros são pacientes clinicamente graves e que necessitam de atenção especial. Com isso, o uso de medicamentos, em grande parte classificados como OF ou NL, é justificado, pois, segundo a Academia Americana de Pediatria, a conduta terapêutica deve ser orientada pelas melhores evidências científicas disponíveis e considerando o benefício individual para o paciente. Por causa da falta de estudos padrão-ouro nessa população, os medicamentos off-label são a terapia mais eficaz disponível (Khasawneh & Khriesat, 2020).

Durante o estudo, outro ponto importante foi as vias de administrações. De acordo com Becker *et al.* (2016), as vias mais frequentes são: intravenosa, oral, sonda e gastrostomia.

Becker *et al.* (2016), ressalta que para administração de medicamentos pela sonda nasogástrica, sonda nasoentérica e via gastrostomia é preciso realizar formulações extemporâneas de medicamentos que se encontram no estado sólido para o estado líquido, com a finalidade de administrar a dose correta e para facilitar a sua administração.

Na administração de medicamentos pela via nasoenteral e/ou nasogástrica, segundo Azevedo e Costa (2022), a obstrução da sonda pode gerar incompatibilidade entre os medicamentos e os alimentos, ocasionar PRMs, reações adversas e redução na eficácia dos medicamentos.

Observou-se, durante a leitura de artigos para realizar este estudo, que o farmacêutico desempenha um papel essencial na UTI neonatal, sendo responsável por assegurar a segurança e a eficácia da terapia medicamentosa em pacientes

extremamente vulneráveis. Nunes *et al.* (2017) ressalta que a atuação do farmacêutico clínico traz benefícios importantes, como a maior segurança no uso de medicamentos e a redução de Problemas Relacionados a Medicamentos, evidenciando seu impacto positivo na equipe de saúde e no cuidado ao paciente.

Na Figura 2, é possível observar um gráfico, retirado de um artigo que compõe esta revisão, o qual categoriza as recomendações farmacêuticas realizadas durante a monitorização dos pacientes neonatos de uma maternidade de Fortaleza.

**Figura 2** - Categorização das recomendações farmacêuticas.



Fonte: Carneiro & Silva (2018).

Nascimento *et al.* (2019), traz em seu estudo que de 20 PRMs identificados, 17 tiveram as intervenções farmacêuticas aceitas e com isso, há uma demonstração de que o farmacêutico clínico é uma boa estratégia para reduzir PRMs.

Conforme estudo científico realizado por Carneiro & Silva (2018), os medicamentos que mais receberam Recomendações Farmacêuticas (RF) foram classificados de acordo com a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) da Organização Mundial da Saúde. A Tabela 3 evidencia que os medicamentos que mais foram envolvidos nas RFs foram os Anti-infecciosos de ação sistêmica (61,3%), com destaque para os aminoglicosídeos (Gentamicina e Amicacina), os principais erros identificados foram em relação a dose, intervalo e concentração padrão.

**Tabela 3** - Classificação dos principais medicamentos envolvidos nas RFs de acordo com a ATC.

Classificação ATC	Medicamento (n)	Porcentagem (%)
J (anti-infecciosos de uso sistêmico)	212	61,3
N (sistema nervoso)	38	11
C (sistema cardiovascular)	20	5,8
V (vários)	6	1,7
A (tratamento alimentar e metabólico)	29	8,4
B (sangue e órgão hematopoiéticos)	1	0,3
R (sistema respiratório)	16	4,6
H (preparações hormonais sistêmicas)	11	3,2
P (produtos antiparasitário)	11	3,2
M (sistema musculoesquelético)	2	0,6
Total	346	100

Fonte: Carneiro & Silva (2018).

A falta de informações específicas sobre alguns fármacos, bem como a ausência de medicamentos desenvolvidos especificamente para a população neonatal, representa um desafio significativo na prática clínica. Essa limitação dificulta a escolha e o ajuste das terapias, aumentando o risco de erros e comprometendo a segurança e a eficácia do tratamento. Diante

disso, o papel do farmacêutico se torna ainda mais crucial (Oliveira *et al.*, 2022).

#### 4. Conclusão

Os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) identificados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) destacam desafios significativos na farmacoterapia de recém-nascidos. Esses desafios são intensificados pela prematuridade fisiológica dessa população, pela escassez de medicamentos especificamente destinados ao uso neonatal e pelas restrições estruturais e operacionais das UTINs. A prematuridade metabólica dos neonatos, aliada à polifarmácia comum nesses pacientes graves, aumenta a chance de reações adversas e a presença de interações medicamentosas de relevância clínica.

Os fármacos mais prescritos para neonatos são os antimicrobianos e fármacos que atuam no sistema nervoso central, muitos dos quais são categorizados como off-label ou não licenciados para esta faixa etária. A utilização de medicamentos não registrados, apesar de justificada pela falta de opções adequadas, constitui um risco significativo, principalmente quando não está amparada por protocolos e supervisão. Pesquisas indicaram que a falta de doses precisas, métodos de administração adaptáveis e estudos sólidos acerca da segurança e eficácia desses medicamentos contribuem para o crescimento dos PRMs nessa população.

Ademais, o papel do farmacêutico clínico se mostrou crucial para corrigir, reduzir e evitar Problemas Relacionados a Medicamentos em Unidades de Terapia Intensiva. As Recomendações Farmacêuticas (RFs), que se concentram no ajuste de doses, na determinação de intervalos terapêuticos e na uniformização de concentrações, foram amplamente aceitas pela equipe multiprofissional, destacando a importância de sua integração no atendimento neonatal. O papel do farmacêutico na educação contínua das equipes de saúde é crucial, incentivando o uso consciente de medicamentos, detectando e corrigindo falhas na prescrição e administrando medicamentos com base em evidências científicas.

A revisão realizada destaca a necessidade de aprimoramentos no ambiente hospitalar, tais como a criação de protocolos de tratamento específicos para neonatos, a padronização de medicamentos e a expansão do acesso a tecnologias que auxiliam na terapia medicamentosa, como programas de suporte à prescrição e monitoramento do tratamento. Somado a isto, sugere-se a formação constante de profissionais de saúde que trabalham em UTINs, com ênfase na prevenção de PRMs e na administração segura de medicamentos off-label e não licenciados.

Outro aspecto relevante é a demanda por políticas públicas que incentivem o desenvolvimento de novos medicamentos destinados ao público infantil. Entidades como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e similares internacionais, como FDA e EMA, precisam priorizar a aprovação de medicamentos para recém-nascidos, garantindo que terapias efetivas e fundamentadas em evidências estejam ao alcance dos recém-nascidos.

Além do que foi abordado anteriormente, a interação entre os diversos membros de uma equipe multidisciplinar foi destacada como um fator crucial para o êxito do atendimento neonatal. A cooperação eficaz entre farmacêuticos, médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde contribui para diminuir os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) e aprimorar o resultado clínico. Nesse contexto, ações como encontros multidisciplinares rotineiros, protocolos de reconciliação de medicamentos e implementação de sistemas de aviso para falhas na farmacoterapia podem transformar a prática do cuidado para torná-la mais segura e eficaz.

Portanto, a segurança e a efetividade da farmacoterapia neonatal serão determinadas por uma estratégia mais abrangente implementada na área, que envolve investimentos em infraestrutura, formação de profissionais, estabelecimento de condições para estudos clínicos e aprimoramento do papel do farmacêutico. Progressos nessa direção podem não só diminuir a morbidade e a mortalidade relacionadas aos PRMs, mas também melhorar a qualidade de vida em relação aos resultados a curto prazo no recém-nascido e prognósticos a longo prazo.

## Referências

- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Grupo Anima. [https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_revisao\\_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf](https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf).
- Azevedo, L. L. & Costa, R. S. (2022). Problemas relacionados ao uso de medicamentos administrados via sonda nasoesteral em pacientes neonatais. *Conjecturas*. 22(5), 640-57.
- Bartelink, I. H. et al. (2006). Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*. 45(11), 1077-97.
- Becker, G. C., Machado, F. R. & Bueno, D. (2016). Perfil de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos em cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 7(2), 2016.
- Bittencourt, S. C., Caponi, S. & Maluf, S. (2013). Farmacologia no século XX: a ciência dos medicamentos a partir da análise do livro de Goodman e Gilman. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. 20(2), 499-520.
- Brasil. (2012). Portaria GM/MS nº 930, de 10 de maio de 2012 do Ministério da Saúde.
- Carneiro, A. I. C. & Silva, A. H. (2018). Segurança do paciente em unidade de terapia intensiva neonatal: o impacto das recomendações farmacêuticas. *Conexão Fametro*, 2018.
- Carvalho, T. R. et al. (2021). Análise de interações medicamentosas potenciais na UTI neonatal de um hospital público da Bahia. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 1(2), 628.
- Chua, S. S., Chua, H. M. & Omar, A. (2010). Drug administration errors in paediatric wards: a direct observation approach. *European Journal of Pediatrics*. 169, 603-11. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1084-z>.
- Coelho, H. L. L. (2013). A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *Journal of Pediatrics*. 8(2), 171-8.
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Rev. Gaúcha Enferm*. 33(2): 8-9.
- Cuzzolin, L. & Agostino, R. (2016). Off-label and unlicensed drug treatments in neonatal intensive care units: an Italian multicentre study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 72(1), 117-23.
- Dessi, A. 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(2), 120-4.
- DRUGDEX System. (2010). Thomson Micromedex. Healthcare Series 20: interactions. Greenwood Village, CO, 2010.
- Evangelista, B. P. et al. (2022). Segurança do paciente pediátrico no uso de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva. *Research, Society and Development*. 11(8), e28911831225-e28911831225.
- Fabretti, S. de C. et al. (2018). Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(9), e00069817.
- Ferreira, A. M. D. et al. (2019). Percepções dos profissionais de enfermagem acerca do uso da informatização para segurança do paciente. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 40. DOI: 10.1590/1983-1447.2019.20180140.
- Ferreira, T. S. et al. (2023). Morte precoce, morbidade e farmacoterapia em prematuros extremos e muito prematuros em unidades de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 23, e20210288.
- Frattarelli, D. A. et al. (2014). American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Offlabel use of drugs in children. *Pediatrics*. 133(3), 563-7.
- Garner, S. S. et al. (2015). Prospective, controlled study of an intervention to reduce errors in neonatal antibiotic orders. *Journal of Perinatology*. 35(8), 631-5.
- Gomes, V. P. et al. (2015). Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. *Farmácia Hospitalar*. 39(3), 176-80.
- Goodman, L. S. & Gilman, A. (1975). Preface to the fifth edition. In: Goodman, Louis S. et al. (Ed.). *The pharmacological basis of therapeutics: a textbook of pharmacology, toxicology and therapeutics for physicians and medical students*. (5.ed.). New York: Macmillan. p.V-VI. 1975.
- Khasawneh, W. & Khriesat, W. (2020). Assessment and comparison of mortality and short-term outcomes among premature infants before and after 32-week gestation: a cross-sectional analysis. *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*. 60, 44-9.
- Lima, E. C. et al. (2020). Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Frontiers in Pharmacology*. 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.555407>.
- Locatelli, J., Mancio, C. M. & Globo, N. T. (2014). *Atuação do Farmacêutico em Unidade de Terapia Intensiva*. Editora Atheneu.
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. Recuperado de <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf>.
- MCIntyre, J. et al. (2000). Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Archives of Disease in Childhood*. 83(6), 498-501.
- Nascimento, A. R. F. et al. (2020). Problemas relacionados a medicamentos em neonatos cardiopatas sob terapia intensiva. *Revista Paulista de Pediatria*. 38, e201813.

- Nunes, B. Me., Xavier, T. C. & Martins, R. R. (2017). Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 29, 331-6.
- Oliveira, C. R. V. et al. (2021). Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo. *Research, Society and Development*. 10(1), e29810111794-e29810111794.
- Oliveira, E. K. F., Zangalli, K. R. & Tavares, S. S. (2022). Eventos adversos no processo de medicação em unidade de terapia intensiva neonatal: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Saúde em Foco*. (14), 1277-93.
- Oliveira, L. P. D. et al. (2022). Indicadores clínicos da farmácia clínica em unidades de terapia intensiva neonatais: Farmácia clínica. *Neonatologia. Indicadores. Research, Society and Development*. 11(5), e23211526061-e23211526061.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Pharmaceutical Care Network Europe (2010). Classification for drug related problems. V 6.2 [Internet]. 2010. [http://www.pcne.org/upload/files/11\\_PCNE\\_classification\\_V6-2.pdf](http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf).
- Queiroz, K. C. B. et al. (2014). Análise de Interações Medicamentosas Identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. *Journal of Health Sciences*. 16(3). DOI: 10.17921/2447-8938.2014v16n3p%p. <https://journalhealthscience.pgsscogna.com.br/JHealthSci/article/view/443>.
- Rang, R. et al. (2011). *Rang & Dale: Farmacologia*. (7. ed.). Elsevier.
- Rodieux, F. et al. (2015). Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clinical Pharmacokinetics*. 54, 1183-204. <https://doi.org/10.1007/s40262->
- Santos, J. S. et al. (2023). Estudo da utilização de medicamentos em neonatos da unidade de terapia intensiva em maternidade de referência. *Research, Society and Development*. 12(1), e23912139640-e23912139640.
- Santos, L. (2009). *Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário* [dissertação]. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Shirkey, H. (1999). Therapeutic Orphans. *Pediatrics*. 104(3), 583-4.
- Sorrentino, E. & Alegiani, C. (2012). Medication errors in the neonate. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 25(Suppl. 4), 91-3. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714994>.
- Toaldo, F. et al. (2024). Perfil do uso de medicamentos off-label e não-licenciados em uma Unidade de Terapia Intensiva neonatal. *Research, Society and Development*. 1 (7), e8813745643-e8813745643.
- Vieira, V. C. et al. (2021). Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 33(2), 266-75.
- Wilbaux, M. et al. (2016). Pharmacometric approaches to personalize use of primarily renally eliminated antibiotics in preterm and term neonates. *Journal of Clinical Pharmacology*. 56, 909-35. <https://doi.org/10.1002/jcph.705>.