

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO PILOTO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL  
DO BRASIL**

Monique Maia Ternes

Porto Alegre, junho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ESTUDO PILOTO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL  
DO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial para  
obtenção do grau de farmacêutico pelo  
curso de Farmácia da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Monique Maia Ternes

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Denise Bueno

Co-orientadora: Farm<sup>a</sup>. Gabriela Curbeti Becker

Porto Alegre, junho de 2015.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por mais uma conquista em minha vida.

Aos meus pais, Marivani e Denezário, e à minha irmã, Michele, por serem meu porto seguro, pelo amor incondicional, pela paciência e apoio nos momentos mais difíceis e pela companhia nos momentos felizes. Muito obrigada por tudo que vocês me proporcionam, sem vocês nada disso seria possível!

Aos meus familiares e amigos, em especial às minhas grandes amigas Carolina, Francielle, Juliana e Katiele, pelas risadas nas horas de descontração, pela compreensão nos momentos de ausência, pela torcida e pensamentos positivos!

Às minhas colegas de faculdade, pela companhia diária, pela amizade e pelas experiências compartilhadas durante a faculdade. Sentirei falta disso tudo!

Às minhas orientadoras, Denise Bueno e Gabriela Curbeti Becker, pelos ensinamentos, pelo enorme auxílio em tudo o que foi necessário para o desenvolvimento deste trabalho e pela disponibilidade e empenho de responder a todas as minhas dúvidas.

Ao grupo de trabalho da professora Denise Bueno, pelas inúmeras sugestões construtivas dadas nos seminários apresentados.

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho apresenta-se sob a forma de artigo original, com o intuito de ser submetido à publicação na *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (RBFHSS)*. As normas técnicas de instrução aos autores encontram-se disponíveis ao final do texto (Anexo 1) para facilitar a avaliação pela Banca Examinadora.

## SUMÁRIO

<b>ARTIGO.....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>Características dos pacientes.....</b>	<b>15</b>
<b>Medicamentos e prescrições .....</b>	<b>17</b>
<b>Uso <i>off-label</i>, não licenciado e de medicamentos não padronizados .....</b>	<b>20</b>
<b>Interações medicamentosas .....</b>	<b>21</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>35</b>
<b>Anexo 1 .....</b>	<b>35</b>
<b>Anexo 2 .....</b>	<b>43</b>

## ARTIGO

# ESTUDO PILOTO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL

PILOT STUDY OF DRUGS UTILIZATION AT PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT OF A UNIVERSITY HOSPITAL SOUTHERN BRAZIL

Monique Maia Ternes<sup>1</sup>, Gabriela Curbeti Becker<sup>2</sup>, Denise Bueno<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Farmacêutica Residente, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Professora Associada do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### **Endereço para correspondência:**

Denise Bueno, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Avenida Ipiranga, 2752

Porto Alegre, RS – Brasil

CEP: 90.610-000

Telefone: (51) 3308-5767

E-mail: denise.bueno@ufrgs.br

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a utilização de medicamentos de pacientes internados na UTI pediátrica (UTIP) de um hospital universitário de Porto Alegre.

**Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, pontual, retrospectivo e observacional, no qual foram avaliados 30 pacientes menores de 18 anos, que estiveram internados pelo menos 24 horas na UTI pediátrica do hospital em estudo. Os dados do segundo dia de internação dos pacientes foram coletados a partir de sistema informatizado que dá acesso aos prontuários eletrônicos e às prescrições dos pacientes. Os medicamentos prescritos foram classificados quanto ao seu uso em crianças como aprovados, *off-label* e não licenciados, e suas potenciais interações medicamentosas foram analisadas.

**Resultados:** Os pacientes eram, predominantemente, do sexo masculino, sendo a faixa etária de lactentes a mais prevalente. Afecções do sistema respiratório foram as principais causas de internação dos pacientes na UTIP. Foram analisados 413 itens de prescrição, com uma média de 13,8 medicamentos prescritos por paciente. Observou-se que 35,8% dos medicamentos foram prescritos de forma *off-label* e não licenciada concomitantemente, 33,0% *off-label*, 26,4% aprovados e 4,8% não licenciados; 100% dos pacientes receberam pelo menos uma prescrição de medicamento *off-label* e não licenciado. Potenciais interações medicamentosas foram observadas em 83,3% dos pacientes analisados, com média de 11,1 por paciente, sendo 59,2% de severidade grave, 39,0% moderadas e 1,8% contraindicadas.

**Conclusão:** Os resultados confirmam a alta prevalência dos usos *off-label* e não licenciado de medicamentos em UTIP, revelando a necessidade de que mais estudos sejam realizados nesta área.

**Descritores:** Pediatria; Crianças; Unidade de Tratamento Intensivo; Utilização de medicamentos.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analisar la utilización de medicamentos de los pacientes internados en la UCI pediátrica (UCIP) de un hospital universitario de Porto Alegre.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal, puntual, retrospectivo y observacional, donde se evaluó 30 pacientes menores de 18 años, que han permanecido internados al menos 24 horas en la UCI pediátrica del hospital en estudio. Los datos del segundo día de la estadía hospitalaria se obtuvieron partir de un sistema informático que dispone de la historia clínica electrónica y de las prescripciones de los pacientes. Los medicamentos prescritos fueron clasificados cuanto a su uso en niños como aprobados, *off-label* y no licenciados, y sus posibles interacciones medicamentosas fueron analizadas.

**Resultados:** Los pacientes eran predominantemente del sexo masculino y el grupo de edad de los lactantes el más prevalente. Enfermedades del sistema respiratorio fueron las principales causas de hospitalización en la UCIP. Se analizaron 413 elementos de prescripción, con una media de 13,8 medicamentos recetados para cada paciente. Se observó que el 35,8% de los medicamentos fueron prescritos como *off-label* y no licenciados concomitantemente, 33,0% *off-label*, 26,4% probados y 4,8% no licenciados; 100% de los pacientes recibieron al menos una prescripción de medicamentos *off-label* y no licenciado. Potenciales interacciones potenciales medicamentosas fueron observadas em el 83,3% de los pacientes analizados, con media de 11,1 por paciente, con el 59,2% de grave severidad, 39,0% moderada y el 1,8% contraindicada.

**Conclusión:** Los resultados confirman la alta prevalencia de usos *off-label* y no licenciado de medicamentos en UCIP, exhibindo la necesidad de que más estudios sean llevados a cabo en este ámbito.

**Descriptor:** Pediatría; Niños; Unidad de Cuidado Intensivo; Utilización de medicamentos.



## ABSTRACT

**Objectives:** Analyze the drug utilization of patients admitted in the pediatric intensive care unit (PICU) of an university hospital in Porto Alegre.

**Methods:** It is a cross sectional, punctual, retrospective, observational study, which evaluated 30 patients younger than 18 years who were hospitalized at least 24 hours in the hospital's pediatric ICU under study. Data from the second day of hospital admission were collected from computerized system which gives access to electronic medical records and prescriptions of patients. The prescription drugs were classified according to their use in children as approved, off-label and unlicensed, and potential drug interactions were analyzed.

**Results:** Patients were predominantly male and the age group of infants the most prevalent. Respiratory system diseases were the main causes of hospital admission in the PICU. 413 prescription items were analyzed, with an average of 13.8 drugs prescribed per patient. It was observed that 35,8% of the medications were prescribed off-label and unlicensed concomitant, 33,0% of the prescribed drugs were off-label, 26,4% were approved and 4,8% were unlicensed; 100% of the patients received at least one prescription of off-label and unlicensed drugs. Potential drug interactions were observed in 83,3% of the analysed patients, averaging 11,1 per patient, with 59,2% were classified as high severity, 39,0% were moderate severity and 1,8% were classified as contraindicated.

**Conclusions:** the results of this study confirm the high prevalence of the use of off-label and unlicensed drugs in PICU, revealing the needs of more studies to be conducted in this area.

**Keywords:** Pediatrics; Children; Intensive care unit; Use of drugs.

## INTRODUÇÃO

Estudos de utilização de medicamentos (EUM) são definidos como "estudos de comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes"<sup>1</sup>. Estes estudos têm como principal objetivo facilitar a racionalização do uso de medicamentos nas populações, sendo capazes de fornecer informações em grande quantidade e variedade sobre os medicamentos; das tendências comparadas de consumo de diversos produtos à prevalência da prescrição médica, aos custos comparados, entre outros<sup>2</sup>. Estudos observacionais sobre a utilização de medicamentos em crianças são escassos, apesar da sua importância para a melhoria das prescrições médicas, no planejamento de serviços farmacêuticos e na identificação de problemas de fornecimento e de administração dos medicamentos<sup>1</sup>.

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, embora haja mais particularidades e muitas vezes evidências insuficientes para garantir riscos e benefícios da farmacoterapia nessa população<sup>3</sup>. O desenvolvimento cronológico bem como a maturação dos órgãos e dos sistemas na criança determinam inúmeros processos quantitativos e qualitativos em sua anatomia e fisiologia, resultando em grandes alterações na absorção, na distribuição, na metabolização e na excreção dos princípios ativos que compõem os medicamentos<sup>4</sup>. Com isso, as variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, atividade enzimática, renal e hepática contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos<sup>5</sup>. Em razão dessas e de outras particularidades, não é possível a extrapolação de dados provenientes de estudos de medicamentos com evidências realizados apenas na população adulta, embora na prática clínica, as crianças sejam frequentemente submetidas à terapia com esses medicamentos, configurando-se assim o uso *off-label* e/ou não licenciado de medicamentos<sup>3</sup>. Segundo o estudo de CUZZOLIN *et al.*<sup>6</sup>, a utilização de medicamentos nestas condições é maior nas unidades de neonatologia, de tratamento intensivo e de oncologia, entre as unidades pediátricas.

Há mais de 35 anos, o termo "órfãos terapêuticos" foi usado para descrever as crianças, devido ao fato de, frequentemente, não serem incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos<sup>7</sup>. A escassez de ensaios clínicos em

crianças deve-se, por um lado, à falta de interesse comercial da indústria farmacêutica por esta população e, por outro lado, deve-se à dificuldade de pesquisa na população pediátrica, cujas barreiras têm sido fundamentalmente de cunho ético e metodológico<sup>8</sup>.

As prescrições de medicamentos de uso *off-label* ou não licenciado não significam que estas sejam incorretas, significando apenas que as avaliações e evidências exigidas pelas autoridades sanitárias sobre o medicamento não estão disponíveis ou não são suficientes para estarem contidas em sua ficha técnica. No entanto, tem-se demonstrado que o emprego deste tipo de prescrição pode estar associado com determinados problemas de segurança. Diversos estudos têm demonstrado que estas prescrições são um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM), erros de medicação e possível falha terapêutica. A falta de formulações pediátricas específicas favorece a prática da formulação magistral para poder-se adaptar determinados tratamentos à via oral. Estas preparações também se relacionam com possíveis erros de medicação e com incerteza sobre a estabilidade dos produtos<sup>8</sup>.

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) destina-se ao atendimento de pacientes graves ou de risco e dispõe de assistência médica e de enfermagem ininterruptas, com equipamentos específicos próprios, recursos humanos especializados e com acesso a outras tecnologias destinadas a diagnóstico e terapêutica<sup>9</sup>. As Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) também foram criadas com o objetivo de prover o cuidado ideal às crianças criticamente enfermas<sup>10</sup>. O quadro clínico complexo desses pacientes altera as funções fisiológicas normais, o que leva à necessidade da utilização de recursos tecnológicos e uma grande variedade de medicamentos. Alguns aspectos merecem que uma atenção especial seja voltada para estes pacientes, como: ajuste de dose do medicamento para pacientes com funções hepática e renal diminuídas, monitoramento e prevenção de interações medicamentosas e reações adversas, verificação de compatibilidade devido à extensa lista de medicamentos intravenosos utilizados, assim como prevenção e tratamento de infecções com risco de vida<sup>11</sup>.

A temática da segurança e proteção da criança e suas implicações na área da saúde tem sido propulsora de pesquisas nesta área, no entanto, há poucos estudos

que abordam o assunto e problematizam as inúmeras interfaces que a questão da segurança e da proteção do usuário pode significar para a qualidade do cuidado em saúde<sup>12</sup>.

O presente estudo piloto objetivou analisar da utilização de medicamentos em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre, nos meses de fevereiro a maio de 2015.

## METODOLOGIA

Este estudo teve delineamento transversal, pontual e observacional, através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) nos meses de fevereiro a maio de 2015. A Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do HCPA é constituída por cinco leitos individualizados (área 1) e oito leitos em área coletiva (área 2), com média de internação de 40 pacientes por mês.

A revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed<sup>®</sup>, Science Direct<sup>®</sup> e SciELO<sup>®</sup>, utilizando as seguintes palavras-chave, em português: medicamentos, cuidado intensivo, pediatria, atenção farmacêutica e segurança do paciente; e em inglês: *medications, intensive care, pediatrics, pharmaceutical care e patient security*. Foram selecionados artigos científicos, ensaios clínicos, artigos de revisão e metanálises sobre o tema, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados nos últimos dez anos e de relevância para o estudo em questão.

A população estudada foi constituída de 30 pacientes que foram escolhidos de forma aleatória por conveniência, com idade entre 0 e 18 anos, que possuíam prescrição médica e ao menos um dia de internação na UTI pediátrica do HCPA. Foram avaliadas 24 horas da prescrição do segundo dia de internação de cada paciente na UTIP. Utilizou-se como critério de exclusão do estudo: pacientes internados na UTIP há mais de 2 anos.

A coleta das informações foi realizada em instrumento de coleta de dados (Anexo 2) previamente elaborado para este estudo. Para a análise das prescrições dos pacientes, contou-se com um sistema informatizado que dá acesso à prescrição do paciente, ao seu prontuário eletrônico, aos seus exames laboratoriais e ao cadastro e gerenciamento de medicamentos e materiais padronizados pelo HCPA.

Os medicamentos foram registrados utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB) e categorizados de acordo com a classificação ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde para enquadrar todos os tipos de fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Para avaliação da utilização dos medicamentos aprovados, *off-label* ou não aprovados em crianças foram consultadas, prioritariamente, informações contidas no Bulário

Eletrônico da ANVISA, e caso não fossem encontradas informações sobre o medicamento nesta fonte, foram consultadas informações da FDA (*Food and Drug Administration*) ou da fonte terciária *DRUG-DEX System – Micromedex®*. Além disso, foram também verificados os medicamentos prescritos não selecionados pela Comissão de Medicamentos do HCPA. Para análise das potenciais interações medicamentosas, estas foram classificadas quanto a sua severidade em contraindicadas, graves e moderadas, através da fonte terciária *DRUG-REAX System – Micromedex®*. Foram excluídas do estudo as prescrições de medicamentos de uso tópico, soluções para reposição volêmica, soluções de reposição eletrolítica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados e oxigênio como em outro estudo<sup>7</sup>.

Os medicamentos foram classificados quanto ao seu uso em crianças como aprovados, não aprovados e de uso *off-label*, de acordo com os seguintes critérios: a) aprovados: medicamentos aprovados para uso em crianças<sup>7</sup>; b) não licenciados: medicamentos não aprovados<sup>7</sup> ou contra-indicados para o uso pediátrico ou em alguma faixa etária pediátrica, preparações extemporâneas preparadas ou manufaturadas no hospital e medicamentos cuja segurança e eficácia na população pediátrica ainda não tivessem sido estabelecidas<sup>3</sup>; c) uso *off-label*: todos os medicamentos onde a prescrição mostrou discrepância entre a informação da licença do produto para: idade, dose, frequência e/ou via de administração. Alguns foram classificados por mais de uma razão<sup>3</sup>.

As faixas etárias pediátricas foram categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Europeia, que as classifica como: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos<sup>13</sup>.

De acordo com as exigências contidas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos e prezando por procedimentos éticos, este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, com projeto sob número 15-0183 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (C.A.A.E.) 42261415.0.0000.5327. Cabe salientar que o anonimato dos pacientes cujas prescrições foram incluídas no estudo, bem como dos colaboradores envolvidos no processo de prescrição avaliado pelo estudo está garantido.

## RESULTADOS

### Características dos pacientes

Foram analisadas as prescrições de 30 pacientes, no período de fevereiro a maio de 2015. De acordo com a distribuição dos pacientes em 3 faixas etárias, 56,7% dos pacientes eram lactentes, 30,0% crianças e 13,3% adolescentes, sendo 56,7% do sexo masculino e 43,3% do sexo feminino. A distribuição dos pacientes observados segundo sexo, idade e peso está representada na Tabela 1. Apenas 23 pacientes apresentavam em seus prontuários eletrônicos a medida da altura, representando uma média de  $84,4 \pm 39,1$  cm, e 15 pacientes apresentavam dados de superfície corporal, representando uma média de  $0,73 \pm 0,44$  m<sup>2</sup>.

Faixa Etária	Feminino		Masculino		Total		Peso (kg)
	f	%	f	%	f	%	
Lactentes (28 dias a 23 meses)	8	26,7	9	30,0	17	56,7	6,9 (1,68 – 11,55)
Crianças (2 a 11 anos)	4	13,3	5	16,7	9	30,0	18,9 (8,89 – 35)
Adolescentes (12 a 18 anos)	1	3,3	3	10,0	4	13,3	46,0 (34,3 – 62,3)
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>43,3</b>	<b>17</b>	<b>56,7</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	

Tabela 1: Distribuição dos pacientes pediátricos segundo idade, sexo e mediana de peso.

A idade dos pacientes variou de 3 meses a 16 anos e 3 meses de idade, com média de  $3,8 \pm 4,9$  anos (mediana: 1 ano e 6 meses). A etnia predominante dos pacientes foi a raça branca com 80,0%, seguida da negra com 13,3% e da parda com 6,7%.

A distribuição dos pacientes analisados conforme suas cidades de residência foi a seguinte: 26,7% residentes da cidade de Porto Alegre, 33,3% da região metropolitana de Porto Alegre e 40,0% do interior do estado do Rio Grande do Sul.

O tempo de internação dos pacientes pediátricos na UTIP até a data da coleta dos dados variou entre 2 e 51 dias de internação, com média de  $13,9 \pm 14,2$  dias (mediana: 8,5 dias). O tipo de financiamento utilizado nas internações dos 30

pacientes estudados foi 100% público (SUS). Na Tabela 2 está representada a distribuição dos motivos de internação dos pacientes na UTIP, agrupadas de acordo com o sistema afetado.

Causa de internação	Pacientes	
	f	%
Afecções do Sistema Respiratório	14	46,7%
Pós-operatório	6	20,0%
Afecções do Sistema Excretor	3	10,0%
Afecções do Sistema Digestivo	2	6,7%
Afecções do Sistema Auditivo	1	3,3%
Afecções do Sistema Hepato-biliar	1	3,3%
Afecções do Sistema Nervoso	1	3,3%
Septicemia	1	3,3%
Síndrome medular	1	3,3%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>

Tabela 2: Distribuição dos pacientes pediátricos segundo o motivo de internação na UTIP.

O tipo de dieta mais utilizado pelos pacientes pediátricos estudados foi nutrição enteral pela via nasoentérica (23,3%), seguida da nutrição parenteral (20,0%), da nutrição enteral via gastrostomia e da via oral, com 16,7% cada. O Gráfico 1 mostra a distribuição dos tipos de dieta utilizados pelos pacientes estudados.



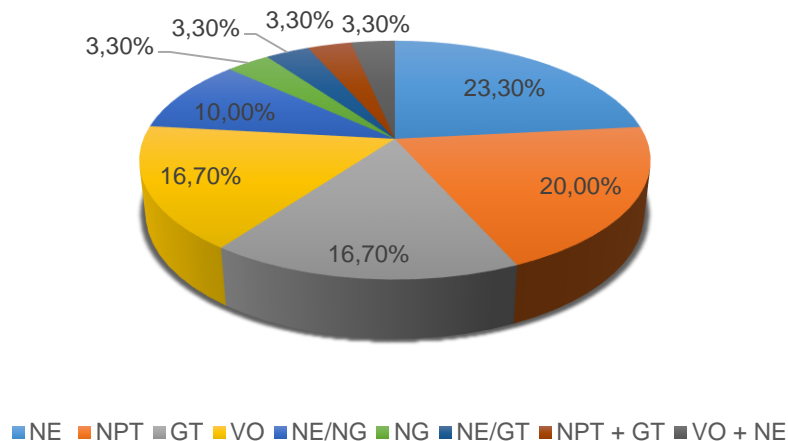


Gráfico 1: Tipos de dieta utilizados pelos pacientes pediátricos analisados. NE: Nutrição enteral via nasoentérica; NPT: nutrição parenteral; GT: nutrição enteral via gastrostomia; VO: dieta via oral; NE/NG: nutrição enteral via nasoentérica seguida de nutrição enteral via nasogástrica; NG: nutrição enteral via nasogástrica; NE/GT: nutrição enteral via nasoentérica seguida de nutrição enteral via gastrostomia; NPT + GT: uso concomitante de nutrição parenteral e nutrição enteral via gastrostomia; VO + NE: uso concomitante de dieta via oral e nutrição enteral via nasoentérica.

Quanto à realização de procedimentos, 40% dos pacientes realizaram algum tipo de procedimento prévio à internação na UTIP.

### Medicamentos e prescrições

O estudo analisou 30 prescrições, sendo registrados 413 itens de prescrição, envolvendo 125 medicamentos ou apresentações farmacológicas diferentes, com média de  $13,8 \pm 6,5$  itens por paciente (faixa: de 3 até 26, mediana: 13,5). Os itens de prescrição mais frequentes nas prescrições estão apresentados na Tabela 3.

<b>Medicamento</b>	<b>Nº itens de prescrição</b>	<b>%*</b>
Dipirona	30	7,3
Midazolam	27	6,5
Cetamina	26	6,3
Furosemida	20	4,8
Omeprazol	15	3,6
Paracetamol	14	3,4
Fentanil	13	3,1
Ondansetrone	13	3,1
Morfina	11	2,7
Noradrenalina	11	2,7

Tabela 3: Medicamentos mais prescritos na UTIP na amostra estudada. \* Percentuais sobre número total de itens prescritos (n=413).

No Gráfico 2, os itens prescritos aos pacientes analisados foram divididos em grupos terapêuticos de acordo com o sistema de classificação ATC. Os fármacos mais frequentemente prescritos foram os atuantes no sistema nervoso (grupo N), por exemplo, dipirona, fármacos para o sistema digestivo e metabolismo (grupo A), por exemplo, omeprazol, e os anti-infecciosos de uso sistêmico, por exemplo, vancomicina.

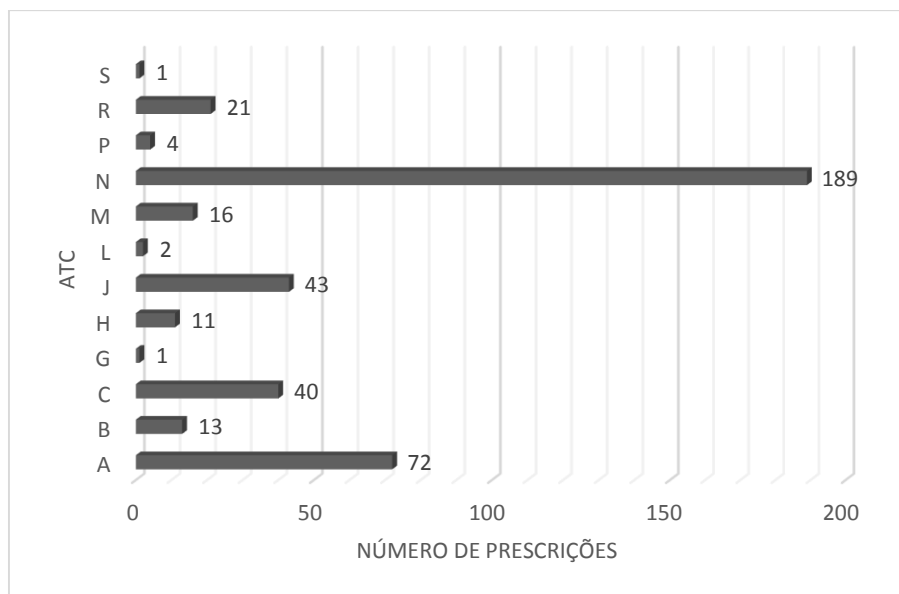


Gráfico 2: Distribuição dos medicamentos prescritos por grupo terapêutico ATC. A: sistema digestivo e metabolismo; B: sangue e órgãos hematopoiéticos; C: sistema cardiovascular; G: sistema genito-urinário e hormônios sexuais; H: preparados hormonais sistêmicos; J: anti-infecciosos de uso sistêmico; L: antineoplásicos e agentes imunomoduladores; M: sistema musculo-esquelético; N: sistema nervoso; P: produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R: sistema respiratório; S: órgãos sensoriais.

Foram prescritos 39 medicamentos de uso “conforme orientação médica” (“COM”) e 75 medicamentos com orientação “se necessário” (“SN”). Na Tabela 4 estão representados os 10 medicamentos prescritos em cada uma destas modalidades. Observou-se também 17 prescrições de 8 diferentes medicamentos com orientação “SN” e “COM”, concomitantemente, nesta modalidade o medicamento mais prescrito foi o midazolam (23,5%), seguido de cetamina (17,6%), diazepam, fentanil, furosemida e morfina que representaram 11,8% das prescrições cada e da albumina humana e do salbutamol, com 5,9% das prescrições cada. Foi observado um total de 11 prescrições de medicamentos com orientação se dor e/ou febre, envolvendo 4 medicamentos: dipirona (63,6%), ibuprofeno (18,2%), paracetamol (9,1%) e escopolamina (9,1%). Dois medicamentos foram prescritos com orientação se náusea e/ou vômito, totalizando 10 itens de prescrição, sendo eles a metoclopramida (70%) e a ondansetrona (30%).

Medicamentos “COM”		Medicamentos “SN”	
	f (%)		f (%)
Midazolam	6 (15,4)	Dipirona	12 (16,0)
Fentanil	5 (12,8)	Paracetamol	11 (14,7)
Cetamina	5 (12,8)	Morfina	5 (6,7)
Furosemida	4 (10,3)	Cetamina	5 (6,7)
Diazepam	3 (7,7)	Midazolam	4 (5,3)
Pancurônio	3 (7,7)	Ondansetron	4 (5,3)
Morfina	2 (5,1)	Pancurônio	4 (5,3)
Prometazina	2 (5,1)	Dimenidrinato B6	3 (4,0)
Haloperidol	1 (2,6)	Furosemida	3 (4,0)
Clorpromazina	1 (2,6)	Ibuprofeno	3 (4,0)

Tabela 4: Representação dos 10 medicamentos mais prescritos com orientação “conforme orientação médica” (“COM”) e “se necessário” (“SN”).

As vias de administração de medicamentos mais utilizadas durante a internação dos pacientes pediátricos na UTIP foram a intravenosa (IV) (68,8%), seguida da administração de medicamentos via sonda (VS) (12,3%), via gastrostomia (VG) (7,3%) e da via oral (VO) (6,5%), as demais vias de administração - que tiveram 1% ou menos de uso cada - somaram 5,1% do total.

### Uso *off-label*, não licenciado e de medicamentos não padronizados

Observou-se que, dos 413 itens de prescrição, 35,8% foram medicamentos de uso *off-label* e não licenciado concomitantemente, 33,0% de uso *off-label*, 26,4% de uso aprovado e 4,8% de uso não licenciado. Dos 30 pacientes, 100% receberam ao menos um medicamento de uso *off-label* e um não licenciado.

De acordo com as razões para classificação de uso *off-label*, a mais frequente foi a dose (31,8%), seguida da idade (30,0%) e da via (24,0%), 40 medicamentos foram classificados como *off-label* por mais de uma razão, sendo a associação entre dose e frequência a mais prevalente (3,9%) – as demais associações somaram 10,3% juntas. A indicação do uso dos medicamentos não foi analisada neste estudo, devido ao fato de que algumas informações necessárias para esta classificação estavam subregistradas nos prontuários dos pacientes analisados. Para os medicamentos classificados como não licenciados, a razão mais frequente foi “segurança e eficácia

ainda não foram estabelecidas” (37,5%), seguida de “medicamentos contraindicados para uma determinada faixa etária pediátrica” (32,7%) e medicamentos modificados no hospital (19,6%).

Modificações de medicamentos da forma sólida para forma líquida (preparações extemporâneas), preparadas pela farmácia hospitalar foram necessárias para 33 (8,0%) itens de prescrição. Destes medicamentos os mais prescritos incluíram: topiramato (15,2%), metadona (12,1%), clobazam, espironolactona e lorazepam (9,1%) e ácido ursodesoxicólico, baclofeno e fenitoína (6,1%).

Os 10 medicamentos mais prescritos de forma *off-label* foram: midazolam, cetamina, paracetamol, vancomicina, furosemida, hidrato de cloral, hidrocortisona, diazepam, cefuroxima e metronidazol, somando 62,5% do total. Apenas 3 itens diferentes foram prescritos de forma não licenciada, sendo a dipirona o item mais prescrito (85,0%), seguida do dimenidrinato (8,3%) e da hidralazina (4,2%). Entre os itens classificados como *off-label* e não licenciados concomitantemente, os mais frequentes foram omeprazol, dipirona, morfina, noradrenalina, fentanil, metoclopramida, topiramato, metadona, ranitidina e valproato de sódio, que somaram 54,0% de todas as prescrições nesta modalidade.

Não foram observadas, neste estudo, prescrições de medicamentos não selecionados pela Comissão de Medicamentos do HCPA aos pacientes analisados.

### **Interações medicamentosas**

O estudo demonstrou que 83,3% dos pacientes analisados apresentaram potenciais interações medicamentosas (PIM) de severidade moderada, grave ou contraindicada. Foram detectadas 277 potenciais interações entre medicamentos (PIM), resultando em uma média de 11,1 PIM por prescrição (média obtida em relação aos 25 pacientes que apresentaram interações medicamentosas). Em relação à severidade das potenciais interações medicamentosas, encontrou-se 164 (59,2%) PIM graves, 108 (39,0%) moderadas e 5 (1,8%) contraindicadas. Ao observar os medicamentos que com maior frequência participaram das potenciais interações, destacaram-se o midazolam, o fentanil e a furosemida com 17,0%, 15,7% e 15,4%, respectivamente, como os fármacos predominantemente envolvidos nas PIM, o Gráfico 3 demonstra os 10 principais medicamentos envolvidos em PIM nas

prescrições analisadas. As potenciais interações medicamentosas mais frequentemente detectadas estão listadas na Tabela 5.

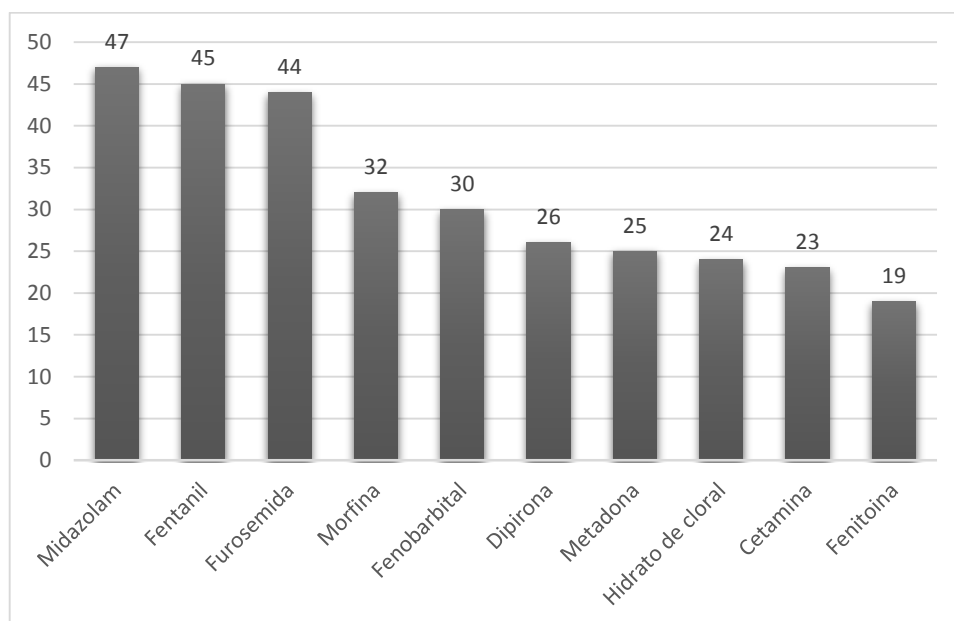


Gráfico 3: Fármacos mais frequentemente envolvidos em potenciais interações medicamentosas na população analisada.

<b>Fármaco 1</b>	<b>Fármaco 2</b>	<b>Sev.</b>	<b>Potencial efeito</b>	<b>f (%)</b>
Dipirona	Furosemida	M	Redução da eficácia diurética e anti-hipertensiva da furosemida	16 (5,8%)
Midazolam	Omeprazol	M	Risco de toxicidade benzodiazepínica (depressão do SNC, ataxia, letargia)	10 (3,6%)
Fentanil	Cetamina	G	Aumento do risco de depressão do SNC	10 (3,6%)
Fentanil	Midazolam	G	Aumento do risco de depressão do SNC	10 (3,6%)
Furosemida	Hidrocortisona	M	Risco de hipocalemia	7 (2,5%)
Furosemida	Pancurônio	M	Aumento ou diminuição do bloqueio neuromuscular	7 (2,5%)
Cetamina	Metadona	G	Aumento do risco de depressão do SNC	5 (1,8%)
Cetamina	Morfina	G	Aumento do risco de depressão do SNC	5 (1,8%)
Hidrato de cloral	Furosemida	G	Risco de toxicidade cardiovascular (sudorese, hipertensão, taquicardia)	5 (1,8%)
Metadona	Midazolam	G	Aumento do risco de depressão do SNC	5 (1,8%)

Tabela 5: Potenciais interações medicamentosas mais frequentemente detectadas e seu potencial efeito, de acordo com o programa *DRUG-REAX System* – Micromedex®. Sev.: Severidade - M: Moderada; G: Grave

## DISCUSSÃO

O estudo realizado permitiu testar um instrumento de coleta de informações, assim como traçar o perfil de utilização de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva pediátrica de um hospital universitário de Porto Alegre.

A principal causa de internação dos pacientes na UTIP foi devido a afecções do sistema respiratório, somando 46,7% das internações, resultado semelhante a outros estudos<sup>3,7</sup>. As doenças respiratórias são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em crianças, especialmente entre as menores de cinco anos<sup>14</sup>. O tratamento de tais doenças requer altos custos associados<sup>15</sup> e sua descoberta precocemente contribui para o uso de medicamentos não licenciados e *off-label*.

A média de 13,8 itens de prescrição por paciente foi maior do que a encontrada em outros estudos semelhantes<sup>1,7,8,16</sup>, caracterizando o uso de polifarmácia. Contribuíram para este alto número de medicamentos prescritos por paciente alguns itens de prescrição como os analgésicos e antieméticos, relacionados com o uso “se necessário”, “se dor” ou “se náusea”, que conforme os resultados deste estudo tiveram um número considerável de prescrições. Além disso, por tratar-se da análise de prescrições do segundo dia de internação dos pacientes na UTIP, neste período o paciente encontra-se em processo de estabilização (de recuperação cirúrgica ou em um período crítico de uma doença respiratória, por exemplo), sendo necessária a administração de um número maior de medicamentos para estes pacientes.

Em estudo realizado na Suécia, Kimland *et al*<sup>17</sup> analisaram as prescrições de 2.947 pacientes de unidades pediátricas gerais e observaram entre os grupos terapêuticos ATC mais prescritos os fármacos para o sistema nervoso (grupo N), os fármacos para o sangue e órgãos hematopoiéticos (grupo B) e os anti-infecciosos de uso sistêmico (grupo J). Em nosso estudo, proporções semelhantes foram observadas, com exceção do segundo grupo mais prevalente, que foi o grupo de fármacos para o sistema digestivo e metabolismo (grupo A), diferença essa que pode ser atribuída ao elevado número de medicamentos antieméticos prescritos a estes pacientes, como a metoclopramida e a ondansetrona. Pode-se também associar esta diferença ao alto número de medicamentos prescritos por paciente, o que acaba requerendo fármacos que atuem na proteção do sistema digestivo, como o omeprazol, que consta no rol dos 10 itens mais prescritos neste estudo. O alto número de



prescrições de fármacos do grupo N pode ser explicado pela necessidade de analgesia e de sedação dos pacientes internados na UTIP, devido ao delicado estado de saúde em que se encontram, sendo o perfil de prescrição coerente com os motivos de internação dos mesmos na UTIP.

A dipirona foi o medicamento mais prescrito como um todo e na classificação de medicamentos não licenciados, além de ser o segundo medicamento mais prescrito classificado concomitantemente como *off-label* e não licenciado. A dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico<sup>19</sup>. Sua ampla utilização está descrita também em outros estudos analisados<sup>1,3,8</sup>, mas deve ser desencorajada devido a sérios efeitos adversos associados ao seu uso, como agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica<sup>18</sup>, hipotermia e hipersensibilidade. Na década de 70, devido a seus efeitos adversos foi retirada do mercado nos Estados Unidos, não estando disponível também no Canadá e em diversos países europeus<sup>1</sup>. Uma grande variedade de especialidades farmacêuticas contendo o fármaco são comercializadas no Brasil, incluindo formulações orais líquidas, supositórios, injetáveis e comprimidos. Este medicamento consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) brasileira e é o injetável mais utilizado no país, tanto em hospitais quanto na comunidade<sup>1</sup>. Cabe salientar que das 30 vezes em que este medicamento foi prescrito para os pacientes analisados, 17 tiveram orientação de uso “se necessário” ou “se dor ou febre”, indicando que nem sempre que foram prescritos estes medicamentos foram utilizados de fato.

Em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 kg a dipirona injetável deve ser administrada apenas pela via intramuscular. Este medicamento é contraindicado em crianças menores de 3 meses ou pesando menos de 5 kg<sup>19</sup>, sendo assim configurado seu uso não licenciado. A dipirona intravenosa foi administrada por esta via em 100% dos pacientes com idade abaixo de 11 meses ou peso menor do que 9 kg, quando deveria estar sendo administrada pela via intramuscular, configurando-se o uso *off-label* deste medicamento. Seu uso por via diferente da recomendada na bula também foi observado em outro estudo analisado<sup>8</sup>. Além do risco inerente ao uso do medicamento por uma via não autorizada, deve-se

considerar, ainda, que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas<sup>3</sup>.

A via de administração mais frequentemente utilizada foi a intravenosa com 68,8% dos medicamentos prescritos para serem administrados por essa via, seguida da administração por vias enterais – via sonda e via gastrostomia (19,6%) e da via oral (6,5%). O estudo de Dos Santos *et al*<sup>7</sup> (2012), realizado em unidades pediátricas gerais, observou a prevalência do uso da via intravenosa de 37,8% dos itens de prescrição, seguida da via oral (37,1%) e das vias enterais (13%). Foi possível observar, no presente estudo, resultados aumentados em relação à literatura, o que pode ser explicado por tratar-se de pacientes em cuidados intensivos, que se encontram muitas vezes sedados ou com problemas de deglutição, justificando o uso prioritário da via intravenosa e das vias enterais para administração de medicamentos.

Cerca de 53% dos pacientes analisados fizeram uso de sondas de alimentação enteral (via nasoentérica e/ou via gastrostomia) como via alternativa de administração de medicamentos. Preparações extemporâneas de medicamentos sólidos são necessárias para administração via sonda e, com isso, aumentam-se os riscos de incompatibilidade e oclusões causadas pelas partículas dos medicamentos, ocasionando prejuízos aos pacientes<sup>20</sup>. Verificou-se que 8,0% dos itens prescritos foram modificados de sua forma sólida para líquida, resultado maior do que o encontrado em outros estudos realizados em UTIP e em unidades pediátricas gerais<sup>3,7</sup>. Dos medicamentos classificados como não licenciados e de uso *off-label*, 19,6% foram classificados como preparações extemporâneas manufaturadas no hospital, percentual menor do que os 50%<sup>8</sup> e mais de 75%<sup>16</sup> observados em outros estudos realizados em pacientes pediátricos em cuidados intensivos.

A carência de formulações adequadas para uso pediátrico leva à necessidade da produção de formulações extemporâneas a partir de formas farmacêuticas orais sólidas, representando um risco reconhecido, uma vez que necessita de cálculos complexos para a utilização da dosagem adequada e levando a prejuízos de várias ordens, incluindo desde as perdas financeiras associadas ao desperdício de medicamentos, passando pela ausência de informações sobre biodisponibilidade, estabilidade física, química e microbiológica até a possível falta de efetividade terapêutica dessas formulações<sup>3,21</sup>.

Os dados do presente estudo e de outros cinco estudos realizados em unidades pediátricas hospitalares diversas, compilados na Tabela 6, mostram a

heterogeneidade dos resultados dos estudos de prescrições de pacientes pediátricos, o que dificulta a comparação de nossos resultados com os de outros estudos relacionados. Apesar disso, a comparação entre os resultados dos diferentes estudos mostra a alta porcentagem de crianças que recebem pelo menos um medicamento *off-label* e/ou não licenciado durante sua internação hospitalar, o que reforça a necessidade de que sejam realizados estudos clínicos para a comprovação de segurança e eficácia do uso de medicamentos nessa população, assim como, evidencia a carência de apresentações farmacêuticas adequadas ao uso pediátrico, principalmente de medicamentos frequentemente utilizados na rotina hospitalar.

<b>Autor</b>	<b>Presente estudo</b>	<b>Blanco -Reina et al<sup>8</sup></b>	<b>Lee et al<sup>16</sup></b>	<b>Ferreira et al<sup>8</sup></b>	<b>Santos et al<sup>7</sup></b>	<b>Santos et al<sup>1</sup></b>
<b>Ano do estudo</b>	2015	2015	2013	2012	2012	2008
<b>Unidade analisada*</b>	UTIP	UTIN e UTIP	UTIP, UTIN e UPAD	UTIP	UIP	UIP
<b>Nº de prescrições analisadas</b>	30	601	1295	73	342	272
<b>Prescrições Aprovadas (%)</b>	26,4	-	-	62,5	-	-
<b>Prescrições <i>off-label</i> (%)</b>	33,0	52,0	34,1	23,4	38,9	39,6
<b>Prescrições não licenciadas (%)</b>	4,8	5,0	27,3	12,6	11,8	5,5
<b>Prescrições <i>off-label</i> e não licenciadas (%)</b>	35,8	-	-	1,4	-	-
<b>Crianças recebendo prescrições <i>off-label</i> e/ou não licenciadas (%)</b>	100,0	89,0	92,4	86,0	95,3	82,6

Tabela 6: Comparação dos dados referentes ao uso aprovado, *off-label* e não licenciado de medicamentos entre o presente estudo e outros 5, realizados em diferentes unidades hospitalares pediátricas. \* Unidade analisada: UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; UIP – Unidade de Internação Pediátrica; UPAD: Unidade Pediátrica de Alta Dependência.

É importante observar que os medicamentos colecalciferol gotas, dexametasona fosfato injetável, hidrato de cloral xarope, hidrocortisona injetável, óleo mineral líquido, prednisolona solução oral, supositório infantil de glicerina e vitamina k intravenosa não tinham informações ou estas não estavam disponíveis no Bulário Eletrônico da ANVISA<sup>19</sup> no momento da análise, fazendo-se necessária a consulta das informações para classificação do uso destes fármacos na fonte terciária *DRUG-DEX System* – Micromedex®, fato que dificulta a consulta às informações sobre os

medicamentos por profissionais prestadores de serviços de saúde que não possuem acesso a esta fonte.

Os medicamentos classificados como *off-label* foram assim classificados em razão da dose (31,8%), seguida da idade (30,0%), resultado semelhante aos observados em outros estudos relacionados<sup>1,3,22</sup>. Entre os medicamentos prescritos como não licenciados, o principal motivo observado foi em razão da “segurança e eficácia ainda não estabelecidas” (37,5%), seguida de “medicamentos contraindicados para uma determinada faixa etária pediátrica” (32,7%) e medicamentos modificados no hospital (19,6%), resultado semelhante aos encontrados na literatura<sup>1,3</sup>, com exceção da razão “medicamentos contraindicados para uma determinada faixa etária pediátrica”, que foi utilizada como critério de classificação como medicamento não licenciado apenas em nosso estudo.

O medicamento mais prescrito na forma *off-label* foi o midazolam, que foi prescrito com dose mais alta do que a licenciada em 15 das 27 vezes em que foi prescrito, além de ter sido o fármaco envolvido mais vezes em possíveis interações medicamentosas na população estudada. Crianças internadas em UTIP frequentemente necessitam do uso de sedativos, principalmente aquelas em ventilação pulmonar mecânica e no pós-operatório, sendo o midazolam o benzodiazepínico de primeira escolha para a sedação contínua da criança gravemente enferma. Seu uso em dose mais elevada do que a recomendada pode ser explicado pelo fato de ocorrer tolerância ao medicamento quando dado por infusão prolongada, sendo necessário aumentar progressivamente a dose para se alcançar o mesmo efeito sedativo, sendo indicada, em alguns casos, a associação de outro sedativo<sup>23</sup>.

O omeprazol sódico foi o medicamento mais prescrito de forma *off-label* e não licenciada concomitantemente. Este medicamento reduz a secreção gástrica através da inibição específica da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (“bomba de prótons”) nas células parietais. No Brasil, o uso de omeprazol em sua forma oral em crianças é licenciado apenas para o tratamento da esofagite de refluxo<sup>19</sup>, enquanto estudos encontrados na literatura relatam que seu uso mais frequente em crianças é no tratamento também de patologias como infecções por *Helicobacter pylori*, hemorragia gastrointestinal severa, entre outras<sup>24,25</sup>. Em crianças criticamente enfermas, a morbidade e a mortalidade são aumentadas pelo alto risco de hemorragia gastrintestinal, provocada pelo aumento da secreção ácida devido ao estresse e por seu risco aumentado em

pacientes com ventilação mecânica por mais de 48 horas, distúrbios da coagulação e insuficiência respiratória<sup>25</sup>. Devido à escassez de dados sobre sua segurança em crianças, o uso deste medicamento em crianças não é recomendado<sup>19</sup>. No entanto, estudos relatam que inibidores da bomba de prótons são fármacos com perfil suficientemente seguro para permitir seu uso em pacientes pediátricos<sup>24,25</sup>.

Do total da amostra estudada, 83,3% dos pacientes apresentaram pelo menos uma potencial interação medicamentosa (PIM) em suas prescrições médicas, resultado que difere de outros estudos, em que a ocorrência de potenciais interações é mais baixa<sup>26,27,28</sup>. Em um estudo realizado no mesmo hospital, Martinbiancho *et al*<sup>6</sup>, analisaram as prescrições médicas de 3.170 pacientes com idade entre 0 e 12 anos de idade, onde 61,3% dos pacientes apresentaram PIM, sendo 17% de severidade grave e 56% moderada. Santibáñez *et al*<sup>7</sup> observaram, em um estudo que analisou as prescrições de 100 pacientes pediátricos em uma UTIP no Chile, que 44% dos pacientes apresentaram potenciais interações em suas prescrições médicas. De acordo com a severidade das PIM, 37,5% delas foram consideradas graves, 51,7% moderadas e 4,1% contraindicadas. Feinstein *et al*<sup>8</sup> realizaram um estudo envolvendo dados de 498.956 hospitalizações de pacientes ocorridas em 43 hospitais pediátricos membros da Associação de Hospitais Pediátricos, de Kansas City - KS, nos Estados Unidos, no ano de 2011, onde observaram a ocorrência de pelo menos uma potencial interação medicamentosa em 49% dos pacientes analisados. No mesmo estudo, a exposição dos pacientes a potenciais interações medicamentosas de severidade grave foi de 41%, moderada 28% e contraindicada 5%.

No presente estudo, encontrou-se uma prevalência de 59,2% de potenciais interações medicamentosas graves, 39,0% moderadas e 1,8% contraindicadas, resultado maior do que o observado nos estudos anteriormente citados, porém com proporções semelhantes a um destes estudos<sup>28</sup>. Vários estudos sobre o tema ressaltam que quanto maior o número de medicamentos administrados, maior a probabilidade de ocorrência de PIM. Devido à gravidade das patologias tratadas na unidade de tratamento intensivo pediátrica, os pacientes recebem mais medicamentos, sendo assim mais susceptíveis à ocorrência de potenciais interações<sup>27</sup>, o que pode justificar a diferença entre os resultados deste estudo e os demais apresentados. Estes resultados indicam que o tratamento medicamentoso pode sofrer impacto por estas potenciais interações, resultando em uma resposta terapêutica diferente da esperada, devido à intervenção de um medicamento sobre a

ação de outro. Sendo assim, o impacto destas interações potenciais sobre o efeito terapêutico deve ser forte e ativamente monitorado, de forma a prevenir seus possíveis efeitos sobre o tratamento farmacológico, o que é ainda mais crítico no caso de pacientes graves, como os da UTIP.

A variação observada nos resultados acima expostos pode ser consequência das diferenças nas metodologias, nos critérios de classificação e nas fontes de informações empregadas. A falta de consenso nas definições de uso *off-label* e não licenciado de medicamentos, o tamanho amostral limitado, a análise apenas do segundo dia de prescrição dos pacientes pediátricos analisados, a obtenção dos dados dos pacientes a partir de seus prontuários eletrônicos, a falta de acesso ao prontuário físico, o modelo retrospectivo do estudo e a utilização de apenas uma fonte prioritária de consulta para verificação dos critérios de aprovação dos fármacos foram os principais fatores limitantes deste estudo.

Os usos *off-label* e não licenciado de medicamentos não são considerados ilegais, antiéticos ou inapropriados e representam frequentemente a terapia mais racional para o paciente, desde que sejam baseados em evidências científicas e em guias de prática clínica atuais. Nestas situações, o profissional prescritor assume a responsabilidade por esta prática<sup>8,22</sup>, que, por outro lado, tem sido relacionada, em alguns estudos, a maiores taxas de reações adversas a medicamentos (RAM), o que deve ser levado em conta, principalmente no ambiente de UTIP, onde as crianças já se encontram em estado crítico de saúde<sup>22,29</sup>. Existe a necessidade de estudos contínuos envolvendo a população pediátrica para que se possa garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos utilizados em pacientes desta faixa etária<sup>1</sup>. A Agência Europeia de Medicamentos, através do Regulamento Europeu N.º 1901/2006, incentivou o aumento do desenvolvimento de medicamentos pediátricos, assegurando uma pesquisa com qualidade, melhorando as informações disponíveis sobre o uso de medicamentos em crianças, de forma a reduzir os usos *off-label* e não licenciado de fármacos<sup>8,29</sup>.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo, em conjunto com dados já publicados, demonstram a exposição dos pacientes pediátricos a um número expressivo de fármacos usados de forma *off-label* e não licenciada. No entanto, uma harmonização nos conceitos de uso *off-label* e não licenciado de medicamentos em crianças torna-se fundamental para o conhecimento de suas reais proporções, tanto em ambiente hospitalar, quanto na atenção primária à saúde. É possível ainda ressaltar a necessidade de que mais estudos sejam realizados com o objetivo de estabelecer tratamentos seguros e eficazes para esta população, assim como de desenvolver formulações adequadas para a administração dos medicamentos neste público.

Neste estudo a principal fonte de informação foi o Bulário Eletrônico da ANVISA, considerado uma fonte oficial, visto que seus dados são submetidos a revisão regulatória, constituindo-se no principal elemento de consulta para os prestadores de serviços de saúde no Brasil, cabendo salientar que fontes de informações bem consolidadas e reconhecidas mundialmente não são de livre acesso a todos os profissionais prescritores. Existe a necessidade de atualização contínua do Bulário Eletrônico, assegurando a qualidade de assistência farmacêutica na atenção integral a saúde da criança.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, “et al”. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64: 1111-1118.
2. Castro CGSO. *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*, 1ª edição. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2000: 92.
3. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras*, 2012, 58(1): 82-87.
4. Carvalho PRA, Carvalho CG, Torriani MS. *Medicamentos de A a Z Pediatria*, 1ª edição. Porto Alegre, Artmed, 2012: 1000.
5. Silva P. *Farmacologia*, 7ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:1398.
6. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. *Off-label* and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(5): 703-718.
7. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*, 2012, 36(4): 180-186.
8. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jímenez MA, “et al”. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones *off-label*. *Med Intensiva*, 2015.
9. Zuliani LL, Jericó MC. Comparative study of drug utilization and drug expenses in Pediatric Intensive and Semi-intensive Care Units. *Rev Paul Pediatr*, 2012, 30(1): 107-115.
10. Piva PJ, Garcia PCR. *Medicina intensiva em pediatria*, 1ª edição. Rio de Janeiro, Revinter, 2005:983.
11. Kim JM, Park SJ, Sohn YM, “et al”. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *SpringerPlus*, 2014, 3(34): 1-7.
12. Schatkoski AM, Wegner W, Algeri S, “et al”. Safety and protection for hospitalized children: literature review. *Rev. Latino-Am Enfermagem*, 2009, 17(3): 410-416.



13. Czarniak P, Bint L, Favié L, “et al”. Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. *PlosOne*, 2015, 10(3): 1-14.
14. Oguonu T, Ayuk CA, Edelu BO, “et al”. Pattern of respiratory diseases in children presenting to the paediatric emergency unit of the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu: a case series report. *BMC Pulmonary Medicine*, 2014, 14(101).
15. Cunha AJLA, Galvão MGA, Santos M. Wheezing and Respiratory Infections in Brazilian Children: Does a Standard Management Work?. *J Trop Pediatr*, 2008, 35(3): 198-201.
16. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. 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: 1025–1029.
17. Kimland E, Nydert P, Odland V, “et al”. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study. *Acta Paediatr*, 2012, 101: 772–778.
18. Micromedex® Truven Health Analytics. The Healthcare Business of Thomson Reuters. Monografia Dipirona (*dipyrone*). Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evlidentexpert.DoIntegratedSearch#>. Acesso em: 18/05/2015 às 19:40h.
19. BRASIL - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. 2013. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp). Acesso em: 20/05/2015 às 10:20h.
20. Willians NT. Medication Administration Through Enteral Feeding Tubes. *AJHP*, 2008, 65: 2347–2357.
21. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr*, 2009, 85(3):229-235.
22. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, “et al”. Off-Label Drug Use in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*, 2009, 76(11): 1113-1118.
23. Bartolomé SM, Cid JL, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr*, 2007, 83(2): S71-82.
24. Andrés JC, Pérez CB, Bosacoma CF, “et al”. Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farm Hosp*, 2005, 29(1): 43-54.
25. Solana MJ, López-Herce J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in critically ill paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66: 323-330.

26. Martinbiacho J, Zuckermann J, Dos Santos L, “et al”. Profile of drug interactions in hospitalized children. *Pharmacy Practice*, 2007, 5(4): 157-161.
27. Santibáñez C, Roque J, Morales G, “et al”. Características de las interacciones farmacológicas em una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatr*, 2014, 85(5): 546-553.
28. Feinstein J, Dai D, Zhong W, “et al”. Potential Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children’s Hospitals. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e99-108.
29. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, “et al”. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71: 1-13.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### **REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE**

Uma publicação da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH)

A Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (RBFHSS) publica artigos nos idiomas Inglês, Espanhol, Português.

Em 2010, a RBFHSS passou a substituir a Revista SBRAFH da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.

Em 2012, a revista foi incluída pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no Qualis - conjunto de procedimentos utilizados pela CAPES para estratificação da qualidade da produção intelectual dos programas de pósgraduação. Este foi o primeiro grande passo para que possamos alcançar nossa próxima meta, a indexação da RBFHSS no SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

A RBFHSS oferece aos pesquisadores brasileiros e da América Latina, publicações científicas validadas, revisões sistemáticas e outras, cooperando para o avanço do conhecimento na área de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Traz também tendências conceituais, sociais e políticas que indicam a direção geral das atividades de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde no Brasil e demais países da América Latina.

A RBFHSS é distribuída aos profissionais da saúde, técnicos, pesquisadores, professores e alunos, tanto no Brasil como em outras partes do mundo.

A RBFHSS tem o seu Website em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/>, onde todo o seu conteúdo está disponível para download.

## **REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS:**

### **A. CONTEÚDO DA RBFHSS:**

A RBFHSS publica artigos sobre assuntos relativos à farmácia hospitalar e demais serviços de saúde, como gestão da farmácia hospitalar e serviços de saúde, farmácia clínica e atenção farmacêutica, gerenciamento de resíduos, gerenciamento de riscos e segurança do paciente, oncologia, terapia nutricional, farmacoterapia, farmacoeconomia, avaliação de tecnologias em saúde, farmacotécnica hospitalar, estudos clínicos, legislação, estudos de estabilidade, estudos de compatibilidade, controle de qualidade, além de outros assuntos relacionados.

### **B. TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS:**

Editoriais: referentes a artigos publicados na revista, refletem a opinião pessoal do autor, que pode ser um membro da equipe editorial ou um autor independente. Eles devem ter sempre a assinatura do autor, que é convidado pelos Editores a escrever.

Artigos Originais e de Revisão: Estes são relatos de pesquisa original, revisões de literatura, ou relatórios especiais sobre temas de interesse para a Região. Trabalhos apresentados em reuniões e conferências, não necessariamente são qualificados como artigos científicos. Artigos que tenham sido publicados anteriormente, em forma impressa ou por via eletrônica (por exemplo, na internet), no mesmo formato ou similar, não serão aceitos. Qualquer instância de publicação prévia deve ser divulgado quando o artigo é submetido, e os autores devem fornecer uma cópia do documento publicado.

Comunicações Breves: são publicadas quando transmitem técnicas inovadoras e promissoras ou metodologias ou resultados preliminares de especial interesse.

Temas Atuais (Current Topics): inclui descrições de projetos nacionais e internacionais, além de iniciativas e intervenções regionais de saúde, abordando, principalmente, problemas na farmácia hospitalar e demais serviços de saúde que são de grande importância para a área. Ao contrário de artigos, manuscritos de temas

atuais não refletem a investigação original. No entanto, as mesmas regras relativas à publicação de artigos aplicam-se também aos manuscritos de temas atuais.

Resenhas: Esta seção oferece breves resumos de publicações atuais sobre vários aspectos da farmácia hospitalar e serviços de saúde. Os autores são convidados, pelo Editor, a apresentar resenhas de livros sobre temas da sua área de especialização. Cada resenha do livro não deve ser superior a 1 500 palavras e deve descrever o conteúdo do livro, objetivamente, ao abordar os seguintes pontos essenciais: a contribuição do livro para uma disciplina específica (se possível, em comparação com outros livros de sua espécie), a qualidade do livro, tipo, ilustrações e formato geral, o tipo do estilo de narrativa, e se torna a leitura fácil ou difícil. A formação do autor e o tipo de leitor ao qual o livro é dirigido também deve ser brevemente descrito.

Cartas ao Editor: Cartas ao editor sobre temas de farmácia hospitalar ou serviços de saúde para esclarecer, discutir ou comentar, de forma construtiva, ideias expressas na RBFHSS são bem-vindas. As cartas devem ser assinadas pelo autor e especificar sua afiliação profissional e endereço.

### **C. CRITÉRIOS GERAIS PARA ACEITAÇÃO DO ARTIGO:**

A Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH) detém os direitos autorais do material publicado na RBFHSS.

A seleção de material para publicação é baseada nos seguintes critérios: adequação do tema para a revista; solidez científica, originalidade, contribuição para o avanço do conhecimento e atualidade da informação; aplicabilidade para além do seu local de origem e conformidade em toda a Região, com as normas de ética em pesquisa que regem a experimentação com humanos e outros animais, seguindo as regras para publicação (vide seção D). O não atendimento ao descrito implica em razões para rejeitar o artigo.

Os autores são os únicos responsáveis pelas opiniões expressas, que não necessariamente refletem a opinião da RBFHSS. A menção de determinadas companhias ou produtos comerciais não implica que os aprove ou recomende de preferência a outros de natureza similar.

Os manuscritos que não cumpram com as regras de envio não serão aceitos.

Recomendamos que, para ter certeza que eles estão seguindo o formato padrão da RBFHSS, os autores revejam todos esses critérios (*check list* de verificação disponível no site), bem como rever um ou dois artigos publicados nesta revista, antes de submeter seus artigos para apreciação.

A revista pode recusar a publicar qualquer manuscrito cujos autores não conseguem responder a questões editoriais de forma satisfatória.

## **D. CRITÉRIOS PARA O ENVIO DO MANUSCRITO**

### **D.1. Formatação obrigatória:**

- ✓ Papel A4 (210 x 297mm);
- ✓ Margens de 2,5cm em cada um dos lados;
- ✓ Letra Arial 12;
- ✓ Espaçamento duplo em todo o arquivo;
- ✓ As tabelas e quadros devem estar inseridos no texto, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citados no texto e não utilizar traços internos horizontais ou verticais;
- ✓ As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título;
- ✓ Notas de rodapé: deverão ser indicadas por asteriscos, iniciadas a cada página e restritas ao mínimo indispensável;
- ✓ Figuras (compreende os desenhos, gráficos, fotos etc.) devem ser desenhadas, elaboradas e/ou fotografadas por profissionais, em preto e branco. Em caso de uso de fotos os sujeitos não podem ser identificados ou então possuir permissão, por escrito, para fins de divulgação científica. Devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em 7,2cm (largura da coluna do texto) ou 15cm (largura da página). Para ilustrações extraídas de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Essas autorizações devem acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Serão aceitas desde que não repitam dados contidos em tabelas. Nas legendas das figuras, os símbolos, flechas, números, letras e outros sinais devem ser identificados e seu

significado esclarecido. As abreviações não padronizadas devem ser explicadas em notas de rodapé, utilizando símbolos, como \*, #, †;

- ✓ Numerar as referências de forma consecutiva, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto (estilo Vancouver). Identificá-las no texto por números arábicos e sobrescrito, sem menção dos autores. Quando se tratar de citação sequencial, separe os números por traço (ex.: 1-2); quando intercalados use vírgula (ex.: 1,5,7).

Devem ser listados apenas os três primeiros autores: os outros devem ser indicados pelo termo “et al”. O formato das referências, usando abreviações de acordo com o Index Medicus é o seguinte:

Periódicos: Último nome(s), seguido das iniciais para os três primeiros autores. Os autores devem ser separados por vírgula. Título do artigo. Nome do Periódico (em itálico), Ano, Volume(Fascículo): Número das páginas.

Exemplo: Silva LC, Paludetti LA, Cirilo O. Erro de Medicamentos em Hospitais da Grande São Paulo. Revista SBRAFH, 2003, 1(1):303-309.

Livros: Último nome(s), iniciais dos primeiros três autores. Título do livro (em itálico), edição. Cidade, editora, ano: páginas ou último nome(s).

Capítulo de Livros: Último nome(s), iniciais dos primeiros três autores. Nome do capítulo. “In”: Nome do Editor (ed), Título do livro (em itálico), edição. Cidade, editora, ano: páginas.

Internet: Proceder como no caso de periódicos ou capítulo de livros, o que for mais adequado. Ao final da referência adicionar “disponível em (citar o endereço completo), data e horário de consulta.

Tabela 1. Formatação obrigatória de cada tipo de artigo:

	Artigo Original	Artigo de Revisão	Editorial	Relato de Caso	Comunicação Breve	Temas Atuais	Resenha	Carta ao editor
Nº Max autores	10	6	2	6	8	8	4	1
Título (caracteres incluindo espaços)	100	100	80	80	80	80	80	80
Resumo (nº máx. de palavras)	250	250	---	250	250	250	250	---
Corpo do Texto (Nº máx. de palavras, incluindo referências)	5000	6500	1000	1500	1500	1500	1500	1000
Nº máx. de referências	25	50	5	10	10	10	10	5
Nº máx. de tabelas + figuras	8	6	1	4	4	4	4	1

**Observação:** O título, resumo e descritores devem ser apresentados em português, inglês e espanhol, independente do idioma do artigo.

## D.2. Corpo do Texto:

- ✓ Título: Recomenda-se que o título seja breve e inclua apenas os dados imprescindíveis, evitando-se que sejam muito longos, com dados dispersos e de valor não representativo. Palavras ambíguas, jargões e abreviaturas devem ser evitadas. Um bom título torna fácil entender sobre o que é o manuscrito e ajuda a catalogar e classifica-lo com precisão;
- ✓ Autores: O sistema de submissão *online* manuscrito irá registrar o nome, instituição e informações de contato de cada autor, quando um manuscrito é submetido. Todas essas informações **devem ser omitidas** do texto apresentado integralmente, a fim de manter a confidencialidade dos autores durante a revisão pelos pares. Apenas aqueles que participaram diretamente da pesquisa ou da elaboração do artigo e, portanto, em condições de assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo, podem ser listadas como autores. Inclusão de outras pessoas como autores, por amizade, reconhecimento, ou outra motivação não científica, é uma violação da ética.
- ✓ Resumo: Todo artigo original ou revisão deve ser acompanhado por um resumo estruturado nas seguintes seções: (a) Objetivos, (b) Métodos, (c) resultados e (d) Conclusões. Deverão ser encaminhados resumo em português, espanhol e inglês. Outros tipos de manuscritos devem ser acompanhados de um resumo não-estruturado, também nas três línguas. O resumo não deve incluir todas as



informações ou conclusões que não aparecem no texto principal. Ele deve ser escrito na terceira pessoa e não devem conter notas ou referências bibliográficas. O resumo deve permitir aos leitores determinar a relevância do artigo e decidir se querem ou não estão interessados em ler o texto inteiro. O resumo é muito importante, pois é a única parte do artigo, além do título, que aparece nos diferentes bancos de dados. É o “cartão de visitas” para o seu artigo.

- ✓ **Descritores:** deverão ser apresentados de 3 a 6 descritores que auxiliarão na indexação dos artigos, nos respectivos idiomas (português, inglês e espanhol). Para determinação dos descritores consultar o *site* <http://decs.bvs.br/> ou MESH - Medical Subject Headings <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>. Caso não encontre descritor correspondente, defina palavras-chave.
- ✓ **Abreviaturas:** Utilize somente abreviações padronizadas internacionalmente;
- ✓ **Depoimentos de sujeitos:** Depoimentos dos sujeitos deverão ser apresentados em itálico, letra Arial, tamanho 10, na sequência do texto. Ex.: *a sociedade está cada vez mais violenta* (sujeito 1).
- ✓ **Referências:** Sugere-se incluir as referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. Recomenda-se incluir contribuições sobre o tema do manuscrito já publicadas na RBFHSS e na Revista Farmacia Hospitalaria, publicação da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

Em todos os manuscritos deverão ser destacadas as contribuições para o avanço do conhecimento na área da farmácia hospitalar e demais serviços de saúde.

#### D.4. Arquivo do artigo:

O arquivo do artigo também deverá apresentar, na primeira página, o título, o resumo e os descritores, nessa sequência, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Não deve apresentar o nome dos autores e nem sua filiação ou qualquer outra informação que permita identificá-los.

#### D.5. Documentação obrigatória:

No ato da submissão dos manuscritos deverão ser anexados no sistema *online* os documentos:

– Cópia da aprovação do Comitê de Ética ou Declaração de que a pesquisa não envolveu sujeitos humanos;

– Formulário individual de declarações, preenchido e assinado (Anexo 1);

*Ambos documentos deverão ser digitalizados em formato JPG.*

Os interessados deverão enviar o manuscrito no site da revista:  
[www.sbrafh.org.br/rbfhss](http://www.sbrafh.org.br/rbfhss)

Dúvidas: [rbfhss@sbrafh.org.br](mailto:rbfhss@sbrafh.org.br)

## Anexo 2

### FICHA PARA COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO

1. Prontuário \_\_\_\_\_
2. Data de nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
3. Sexo: (1) Masculino          (2) Feminino
4. Dados antropométricos do paciente:  
Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Superfície corporal: \_\_\_\_\_
5. Qual a raça do paciente? \_\_\_\_\_
6. Qual a cidade de residência do paciente? \_\_\_\_\_
7. Qual o tipo de financiamento utilizado na internação?  
(1) SUS          (2) Particular          (3) Convênio. Qual? \_\_\_\_\_
8. Qual a causa da internação na UTIP? \_\_\_\_\_
9. Qual a principal doença de base do paciente? CID \_\_\_\_\_-----\_\_\_\_\_
10. Data da internação do paciente na UTIP: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
11. Data da alta do paciente da UTIP: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
12. O paciente fez uso de:  
( ) Nutrição Parenteral  
( ) Nutrição enteral por via nasoentérica  
( ) Nutrição enteral por via nasogástrica  
( ) Nutrição enteral por gastrostomia  
( ) Dieta por via oral
13. Realizou algum procedimento cirúrgico durante a internação?  
( ) Sim. Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não
14. Número total de medicamentos prescritos durante a internação na UTIP: \_\_\_\_\_