
ARTIGO ORIGINAL

Gestão de segurança com ênfase no uso off-label/unlabeled de medicamentos em neonatologia intensiva

Safety management with emphasis on off label/unlabeled drug use in intensive neonatology

Cinthya Francinete Pereira Pires

Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, E-mail: cinthyapires@yahoo.com.br

Erica Silva de Souza Matsumura

Universidade do Estado do Pará, E-mail: erica.s.souza@terra.com.br

Katiane da Costa Cunha

Universidade do Estado do Pará, E-mail: katiane.cunha@uepa.br

Aurimery Gomes Chermon

Universidade do Estado do Pará, E-mail: achermont@superig.com.br

Resumo: O objetivo da presente pesquisa foi identificar e quantificar erros de medicação relacionados a terapia medicamentosa em recém-nascidos internados na UTI Neonatal de um hospital escola na Amazônia. Para isso realizou-se uma investigação no período de 2014 e 2015, sobre os erros de medicação a partir de análises farmacêutica das prescrições, nos aspectos terapêutico e físico-químico. Identificou-se 2.143 erros, sendo 875 (40,8%) relacionados ao preparo dos medicamentos, 684 (31,9%) erros de doses, 159 (7,4%) erros de administração, 112 (5,2%) interações medicamentosas e 25 (1,2%) prescrições ilegíveis. Dentre os medicamentos de uso *off label*, a variável mais frequente foi o uso fora da faixa etária recomendada, com 646 casos (42,4%), seguido da apresentação medicamentosa com 590 casos (38,7%), a dose e a frequência com 226 casos (14,8%) e erros de administração 61 casos (4,0%). Os antimicrobianos representaram 78% do total dos erros no estudo. Por fim, observou-se que a utilização de fármacos em neonatologia é baseada na prática clínica/*off label*, devido a escassez de pesquisas para recém-nascidos, sendo necessário adotar estratégias para minimizar os riscos e fortalecer a cultura de segurança do paciente, bem como a Farmácia Clínica.

Palavras-chave: Erros de medicação, Segurança de pacientes, Utilização de medicamentos.

Abstract: The objective of the present study is to identify and quantify medication errors related to drug therapy in newborns admitted to the Neonatal ICU of a school hospital in the Amazon. For this, it is possible to carry out an investigation in the period of 2014 and 2015, on medication errors from the pharmaceutical analysis of prescriptions, in therapeutic and physical aspects. 2,143 errors were identified, of which 875 (40.8%) were related to drug preparation, 684 (31.9%) dose errors, 159 (7.4%) administration errors, 112 (5.2%) interactions medications and 25 (1.2%) illegible prescriptions. Among off label drugs, a more frequent variable was used for the recommended age group, with 646 cases (42.4%), followed by the presentation of drugs with 590 cases (38.7%), one dose and frequency with 226 cases (14.8%) and administration errors 61 cases (4.0%). Antimicrobials represent 78% of the total errors in the study. Finally, if you use neonatology resources it is used in clinical practice / off label, you should look for research for newborns, being necessary to use the usage fees to test the risks and use the patient safety culture, as well as Clinical Pharmacy.

Key words: Medication errors, Patient safety, Medication use

Recebido em: 14/03/2020

Aprovado em: 22/04/2020



INTRODUÇÃO

O monitoramento da terapia medicamentosa é primordial na assistência à saúde em neonatologia, exercendo papel no suporte às decisões clínicas. Todavia, a eficácia e a segurança dos princípios ativos dos medicamentos e a não autorização da indústria farmacêutica com limitações éticas, e o desconhecimento dos impactos de erro na literatura médica neonatal, faz do profissional farmacêutico como componente da equipe multidisciplinar peça fundamental nas tomadas de decisões pelo conhecimento das práticas de uso de medicamentos e suas interações, embasando os protocolos terapêuticos, com a seleção apropriada de fármacos e seus efeitos adversos, da seleção de apresentação adequada para neonatologia e, também, o monitoramento da prescrição.

Assim, os problemas relacionados à segurança dos neonatos são potencializados devido a uma grande parcela de medicamentos prescritos para esse ser de uso *off label* (não padronizados) e/ou *unlabeled* (não aprovados) e devido a escassez de pesquisas nessa faixa etária; suspeita-se que a taxa de uso de medicamentos seja elevada por prática inevitável nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), favorecendo os riscos aos Eventos Adversos hospitalar.

A ausência de formulações pediátricas para crianças leva a cálculos complexos para a utilização da dosagem adequada. Os prejuízos são de várias ordens, incluindo desde as perdas financeiras associadas ao desperdício de medicamentos, passando pela ausência de informações sobre biodisponibilidade, estabilidade físico-química e microbiológica até a falta de uma terapia efetiva (COSTA et al., 2009; MEINERS, et. al., 2001; NAHATA e ALLEN, 2008; KAIRUZ et. al., 2007).

Ferreira *et al.* (2012) em seu estudo confirmam a alta prevalência do uso *off label* e não licenciados dos medicamentos em nosso meio, mostram os diferentes hábitos de prescrição na Pediatria e evidenciam as classes de medicamentos que necessitam de regularização e incentivos às pesquisas que garantam eficácia e segurança, contribuindo dessa forma para a promoção do uso racional de medicamentos no campo da Pediatria.

Assim, o objetivo da presente pesquisa foi identificar e quantificar erros de medicação relacionados a terapia medicamentosa em recém-nascidos internados na UTI Neonatal de um hospital escola na Amazônia.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado obedecendo aos preceitos das Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos impostas pela Resolução CNS 466/12 com parecer de aprovação 1.338.757/2015 do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. Para que a coleta de dados fosse viável, foi necessária a assinatura do Termo de compromisso de utilização de dados, onde foi explanada de forma clara e concisa a

importância dos registros farmacêuticos na referida pesquisa.

Trata-se de um estudo descritivo, analítico e retrospectivo com abordagem quantitativa, baseado na análise de dados retrospectivos de 24 meses, no período entre 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2015 a partir de registros do serviço de farmácia contendo a análise de prescrições de medicamentos para todo RN, nascido e admitido na UTIN. Excluiu-se da pesquisa as análises farmacêuticas de prescrições para pacientes pediátricos e/ou adultos de outras clínicas da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA).

A Unidade Neonatal da FSCMP possui 120 leitos neonatais: 60 leitos de UTI Neonatal e 60 de UCI neonatal. Nesse sentido, o setor de Assistência Farmacêutica foi o local do Estudo ao possuir registros de análises técnicas de prescrições, além de registros de intervenções relacionadas ao uso de medicamentos.

As variáveis relacionadas aos medicamentos foram coletadas a partir de informações contidas em livro de ocorrências farmacêuticas, no qual são registradas as análises de prescrições de medicamentos, feita por profissionais farmacêuticos do setor.

Os dados coletados relacionaram-se com total de itens prescritos, medicamentos prescritos, formas farmacêuticas, preparo da medicação (reconstituição e diluição), interações medicamentosas, fatores relacionados a administração, derivação de forma farmacêutica sólida, entre outras informações importantes que possam levar a insegurança durante a terapia medicamentosa.

Os medicamentos foram classificados de acordo com as classes terapêuticas e, em relação aos critérios de aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em aprovados, Uso *Unlabeled* não aprovados e uso *off label* de acordo com as recomendações constantes em bula do fabricante aprovadas ANVISA, órgão responsável pelo registro de medicamentos no Brasil.

Os erros identificados foram coletados a partir de informações contidas em livro de ocorrências farmacêuticas, no qual havia registros das análises de prescrições de medicamentos, feita por profissionais farmacêuticos do setor, posteriormente esses dados foram colocados em planilhas e classificados.

Os dados coletados relacionaram-se com total de itens prescritos, medicamentos prescritos, formas farmacêuticas, preparo da medicação (reconstituição e diluição), interações medicamentosas, fatores relacionados à administração, derivação de forma farmacêutica sólida, entre outras informações importantes que possam levar a insegurança durante a terapia medicamentosa.

De acordo com os critérios de aprovação, os medicamentos para uso em neonatologia foram classificados conforme descrito a seguir:

Aprovados - medicamentos aprovados em todas suas especificações de uso para pacientes neonatos e lactentes. Foram incluídos nesta classe os casos nos quais as doses estavam em desacordo com a indicada para o peso do paciente, mas que obedeciam a

faixa de recomendação aprovado pela ANVISA e disponível em bula.

Uso Unlabeled (não-aprovados / não recomendados) – medicamentos não liberados, ou contraindicados para uso em neonatologia. Foram incluídas também nesta classificação as práticas não recomendadas e consideradas de alto risco a segurança do paciente durante a terapia medicamentosa.

Uso off label – medicamentos prescritos de forma não padronizada conforme os compêndios oficiais de medicamentos, em relação a um ou mais parâmetros como dose, idade, via de administração, intervalo de administração, apresentação e indicação de uso.

Os medicamentos prescritos como se necessário e que apresentavam intervalo de administração na prescrição foram classificados de acordo com o intervalo indicado; os que não apresentavam o intervalo de administração prescrito foram classificados como falha de informações e não puderam ser classificados em relação a esta variável. Assim como as ocorrências de erros registrados que não continham o nome dos medicamentos, também foram desconsideradas para esta classificação.

Os medicamentos, quando aprovados para uso em neonatologia que sofreram derivação de forma farmacêutica sólida para líquida oral (solução, suspensão ou xarope oral), foram classificados como *off label* para apresentação.

Diante dos medicamentos identificados como uso *off label* foram escolhidas as seguintes variáveis para classificá-las:

- Diferenças na indicação: Possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento; a Indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;

- Dose e Frequência: Usado em posologias não comuns;

- Via de Administração: A via de administração do medicamento é diferente da preconizada;

- Faixa etária/peso: A administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado.

Apresentação: Administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;

Os dados coletados foram tabulados e analisados estatisticamente, verificando-se a prevalência e tipo dos erros e quanto as variáveis advindas da utilização *off label* e *unlabeled* de medicamentos. Estes foram classificados de acordo com as classes terapêuticas e, em relação aos critérios de aprovação pela ANVISA, em aprovados, *Uso Unlabeled* não aprovados e uso *off label* de acordo com as recomendações constantes em bula do fabricante aprovadas ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A análise dos dados foi efetuada através de análise estatística dos dados essencialmente descritiva, utilizando frequências absolutas e relativas, através de Qui-Quadrado Aderência.

Diante dos medicamentos identificados como uso *off label* foram escolhidas as seguintes variáveis: Diferenças na indicação, Dose e Frequência, Via de Administração, Faixa etária/peso e/ou Apresentação.

Os dados coletados foram tabulados e analisados estatisticamente. A análise inicial foi descritiva, verificando-se a prevalência dos erros, e classificando quanto as variáveis advindas da utilização *off label* e *unlabeled* de medicamentos, bem como os fatores a ele associados.

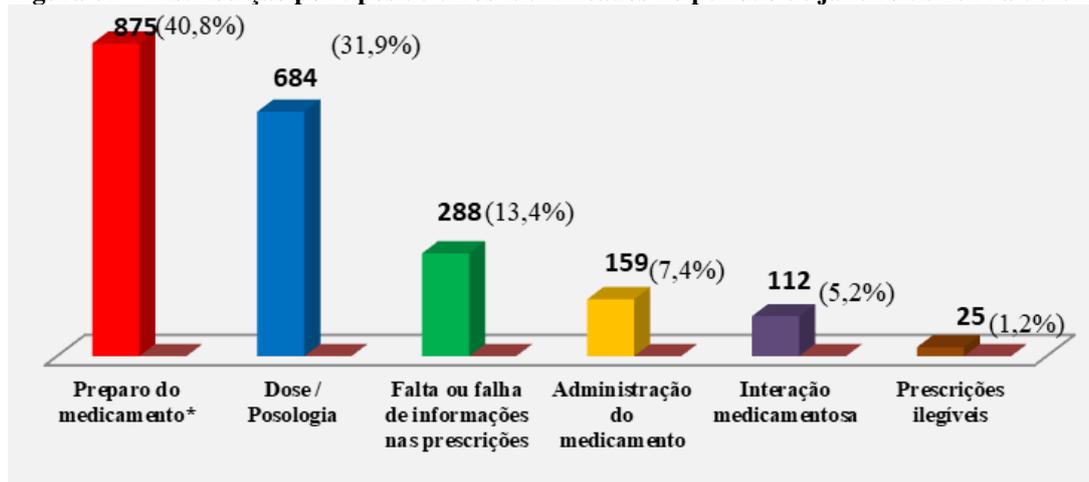
A análise dos dados foi efetuada através de análise estatística dos dados essencialmente descritiva, utilizando frequências absolutas e relativas, através de Qui-Quadrado Aderência.

RESULTADOS

I. Tipos de Erros de medicações registrados no período de 2014 e 2015.

Após a identificação dos erros de medicação registrados em livros de ocorrências farmacêuticas no período de 2014 e 2015, os erros foram classificados em seis grupos conforme descritos na figura 01.

Figura 01 – Distribuição por tipos de erros identificados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.



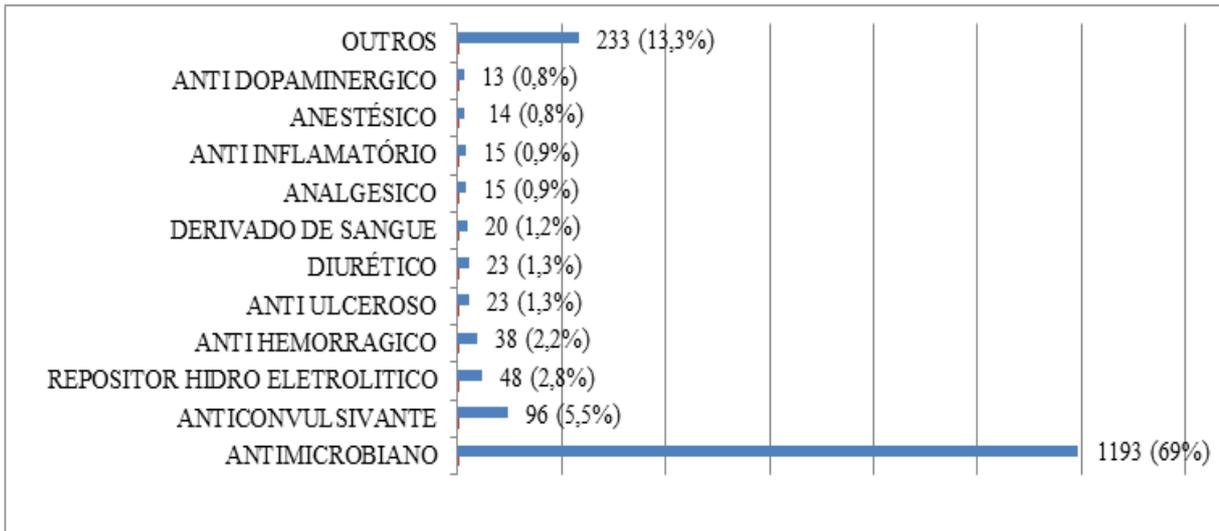
Fonte: Registros de Ocorrências Farmacêuticas/GASF-FSCMPA

II. Classe Terapêutica dos medicamentos com registro de erros no período de 2014- 2015

Os medicamentos identificados foram agrupados e classificados segundo a classe terapêutica,

e os antimicrobianos representaram a maioria dos casos (69%) registrados de erros nos períodos de 2014 e 2015, conforme demonstrado na figura 02.

Figura 02 - Frequência de distribuição por classe terapêutica dos medicamentos envolvidos em erros de medicação no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.

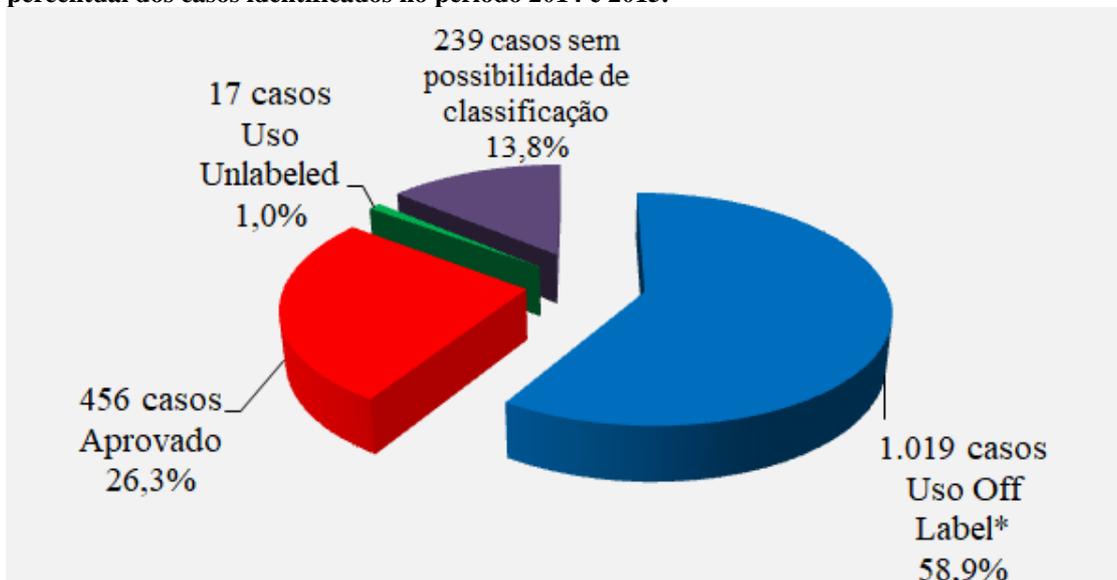


Fonte: Registros de Ocorrências Farmacêuticas/GASF-FSCMPA

Dez dos medicamentos identificados destacaram-se com maior frequência, ressaltando-se que nove eram antibióticos, sendo a Piperacilina + Tazobactan o maior em número de ocorrências em 2014 e também em 2015, totalizando 284 ocorrências de erros para estes medicamentos.

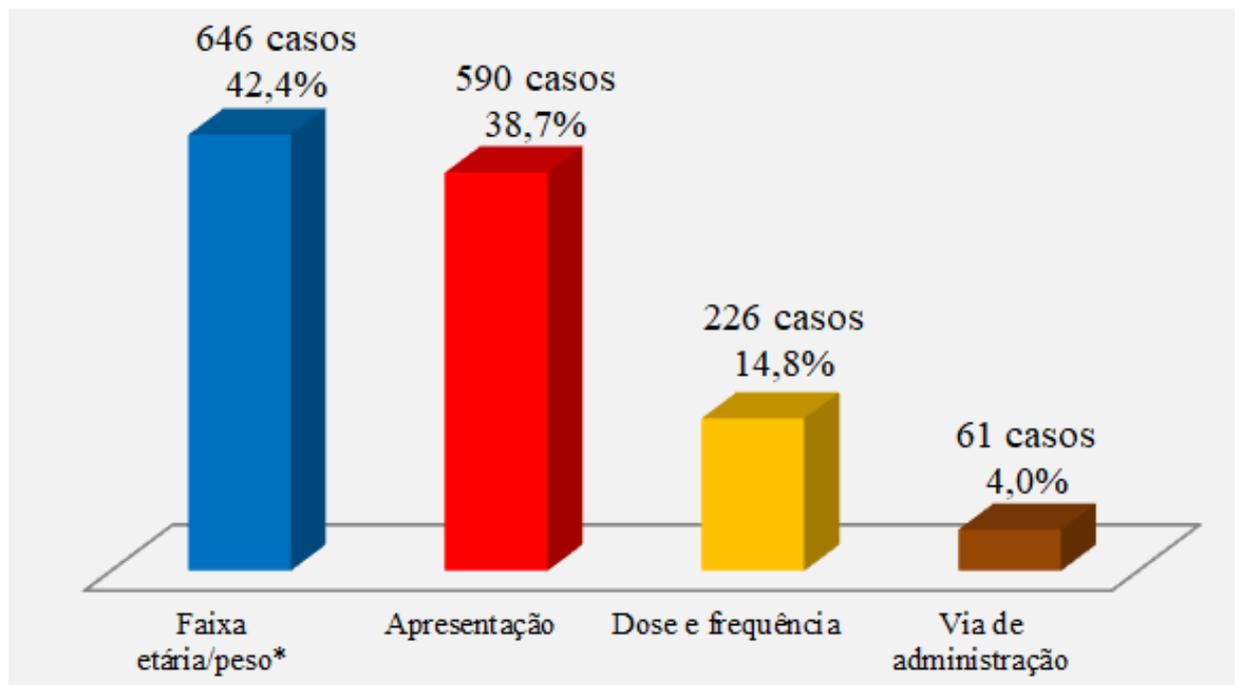
Na figura 03 percebe-se que o uso *off-label* representou mais da metade (58%) dos registros de erros quando comparado aos casos de medicamentos Aprovados. Na figura 04 demonstra-se as variáveis de uso *off-label* identificadas durante o estudo.

Figura 03 – Frequências relativas distribuídas de acordo com o critério de aprovação da ANVISA e partilha percentual dos casos identificados no período 2014 e 2015.



Fonte: Registros de Ocorrências Farmacêuticas/GASF-FSCMPA

Figura 04 – Percentual de erros por variáveis de classificação *off label* ocorrido no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015.



Fonte: Registros de Ocorrências Farmacêuticas/GASF-FSCMPA

DISCUSSÃO

Os erros identificados foram classificados quanto ao tipo e divididos em categorias: 1) *Erro de Preparo do Medicamento*; 2) *Erro de Dose Inadequada*; 3) *Erro de Prescrição por Falha de Informações Necessárias*; 4) *Erro de Administração do Medicamento*; 5) *Erro de Monitoração e Potencial Interação Medicamentosa*; 6) *Erro de Prescrições Ilegíveis*.

Dentre os erros identificados, 40,8% (875 erros) corresponderam a erros de preparo das medicações e 31,9% foram erros de dose. Comparando-se aos resultados da literatura, notou-se que os fatores relacionados ao preparo das medicações frequentemente apresentaram-se como uma das principais causas de erros (BATISTA, 2014).

Computou-se nos dois anos de estudo 875 erros de erros relacionados ao preparo dos medicamentos representando quase a metade (40,8%) de todos os casos estudados no período, notando-se principalmente a presença de fatores relacionados à escolha dos reconstituintes e diluentes, e associações incompatíveis.

Erros de dose dos medicamentos representaram 31,9% do total em dois anos de estudo. Sendo alta a frequência desse erro para a Piperacilina + Tazobactam. Assim, o desconhecimento sobre o comportamento deste medicamento frente ao diluente, foi um fator determinante para a ocorrência desse tipo de erro, uma vez que após a reconstituição a piperacilina sódica + tazobactam sódico tem seu volume expandido, concluindo-se assim que os erros no cálculo de dose, neste caso, ocorreram por desconhecimento dessa expansão de volume.

Os erros relacionados à falta de informações em prescrições representaram 288 casos (13,4%) e tiveram

sua frequência reduzida de um ano para o outro devido o fortalecimento da presença do farmacêutico junto à equipe de prescrições.

Dos erros relacionados à administração de medicamento estão inseridos nesta categoria os erros quanto à escolha da via de administração, da concentração máxima de administração permitida, de osmolaridade incompatíveis com a natureza do acesso de administração, os casos envolvendo incompatibilidades de administrações no terminal Y, os relacionados à segurança do paciente durante a administração do medicamento.

Neste grupo identificou-se 159 erros, passando de 64 em 2014 para 95 em 2015 representando 7,4% do total. Relataram-se ainda erros de administração relacionados à velocidade e tempo de infusão dos medicamentos. Já os erros de monitoração e potencial interação medicamentosa representaram 5,2% do total geral de erros, com 44 ocorrências registradas em 2014 aumentando para 68 em 2015 e os casos de prescrições ilegíveis com 25 casos, representaram 1,2% do total geral de erros.

Grande maioria dos casos de erros independente da classificação (1.193) envolveu em 69% dos casos os antimicrobianos, seguidos de 5,5% de anticonvulsivantes e 2,8% de repositores eletrolíticos.

A frequência de erros identificados em 2014 e 2015 descrita nos resultados e os medicamentos receberam a classificação de aprovados, *unlabeled* (não aprovados) e *off label*, sendo este último com 58,9% dos casos registrados, seguido dos medicamentos aprovados com 26,3%, e o de uso *unlabeled* com 1,0% do total. Todavia, em 13,8% dos casos não foi possível classificação por falta de informações.

No que tange a predominância do uso *off label* em 58,9% (1.019) dos casos, Santos et al., (2010), informaram que no Brasil muitos fármacos utilizados em crianças, em especial em hospitais, são de *uso off label*, induzindo esta prática e a ausência de formulações específicas para o uso neonatal aprovados pela ANVISA.

De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa a frequência do uso *off label* incluiu mais da metade de todos os casos registrados nos dois anos da pesquisa. Para sub classificar os de uso *off label* foram usadas quatro variáveis na descrição:

A variável faixa etária/peso obteve maior frequência com 646 (42,4%) casos, os quais estavam fora da faixa etária recomendada pelo fabricante/ANVISA. A segunda variável referiu-se à apresentação dos medicamentos (38,7%) incluindo-se os erros de preparação não recomendados pela ANVISA através da bula do fabricante.

A variável *dose* foi adotada para dosagens não usuais e diferentes das aprovadas pela ANVISA por meio da bula do fabricante (14,8%). Excluindo-se os intervalos de administração não prescritos, já que se classificou como ausência de informações na prescrição. A via de administração e fatores relacionados representaram 4% do total de casos registrados.

O estudo de Suavinha et al., (2012) apontam que as falhas relacionadas aos medicamentos estão divididas em três etapas e todas elas suscetíveis a erros: prescrição, dispensação e administração, observando que 72% destas iniciaram-se durante a prescrição.

Na pesquisa de Dalmolin et al., (2013), os autores concluíram que os erros de medicação não devem ser banalizados, nem magnificados, devendo ser adequadamente abordados em todas as suas repercussões pessoais, profissionais e institucionais e o reconhecimento da possibilidade real de sua ocorrência, a avaliação dos riscos, a revisão das etapas do sistema de medicação, a implementação de políticas institucionais para notificação, capacitação e revelação de erros de medicação é o caminho a seguir.

Ferreira et al., (2012), em estudo semelhante conclui que a utilização de medicamentos *off label* e não licenciados em Unidade de Terapia Intensiva pediátrica é um dilema ético que leva em conta o risco e o benefício.

CONCLUSÕES

Dos resultados obtidos e conteúdo das análises farmacêuticas descritas em ocorrências, conclui-se que o desconhecimento sobre: incompatibilidades e propriedades de soluções medicamentosas; do uso de reconstituintes e diluentes apropriados; da alteração de volume após o preparo de produtos liofilizados; informações para a precisão nos cálculos e ausência de assistência farmacêutica sejam os principais fatores que conduzem aos erros de medicação descritos neste estudo.

Evidenciou-se que quase 80% dos erros computados referiam-se a antimicrobianos. Entre os dez medicamentos com maior frequência de erros, nove pertenciam à classe de antimicrobianos. Outro

dado relevante foi a frequência elevada de uso *off label*, representando mais da metade de todos os casos registrados nos dois anos da pesquisa. Os erros relacionados à administração do medicamento representaram 5,4% do total com apenas nove casos registrados no decorrer dos dois anos da pesquisa.

Neste contexto, as estatísticas reforçaram a necessidade de maior integração da equipe multiprofissional constituída de médicos, farmacêuticos e enfermeiros envolvida diretamente no processo de seleção, preparação e administração da terapia medicamentosa. Por todos os aspectos abordados neste trabalho, fica clara a importância da atuação conjunta de médicos, enfermagem e de farmacêuticos, no sentido de reduzir os danos ao paciente e prevenir os erros de medicação, ainda presentes no cotidiano. Estudos, como este, demonstram sua importância na detecção e análise de problemas relacionados à prescrição médica, e possíveis ações para corrigir pontualmente estes erros.

A partir desses dados, revela-se, portanto, a grande necessidade de adotar estratégias que possam aumentar a segurança durante o processo como sistemas informatizados de prescrição, elaboração de protocolos terapêuticos específico para neonatologia, onde possam ser estabelecidas diretrizes para o uso seguro e racional, inclusive *off label* dos medicamentos, fortalecimento da Farmácia Clínica e Intensificação das ações de fármaco vigilância na unidade de neonatologia, adotando-se a análise farmacêutica de prescrições como uma atividade de rotina farmacêutica, além da inserção do profissional farmacêutico no processo assistencial, participando de visitas clínicas e interagindo com os demais membros da equipe multiprofissional, orientando a equipe e atuando com o objetivo de prevenir a ocorrência de erros promovendo o uso seguro e racional de medicamentos, a fim de aumentar a segurança durante a terapia medicamentosa para esse público.

REFERÊNCIAS

BATISTA, S. C. F. **Análise de Erros nos Processos de Preparo e Administração de Medicamentos em Pacientes Pediátricos**. Rio de Janeiro, 2014.

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

DALMOLIN, G. R. S.; GOLDIM, J. R. Erros de Medicação em hospitais: Considerações a Partir da Bioética. São Paulo: **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 2013, v. 59, n. 2, 2013.

FERREIRA, L. A.; IBIAPINA, C. C.; MACHADO, M.G. P.; FAGUNDES, L. D. T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 58, n. 1, p. 82-85, 2012.

MEINERS, M. M. M. A, BERGSTEN, M. G.
Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Assoc Med Bras.**, v. 47, n. 4, p. 332-7, 2001.

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

KAIRUZ, T.; GARGIULO D.; BUNT C.; GARG S.
Quality, safety and efficacy in the “off-label” use of medicines. **Curr Drug Saf.**, v. 2, n. 1, p. 89-95, 2007.

SANTOS, J. M. L. **Erros de Prescrição de Medicamentos em Pacientes Hospitalizados** – Revisão de Literatura. SP. 2010.

SUAVINHA, M. M.; SILVA, R. O. L.; SANTOS, C.L. T.; BRANQUINHO, F. A. T.; LIMA, R. C.; HENRIQUE, F. G.; MONTEIRO, A. J. C.; DIOCÉSIO A. P.A. **Desenvolvimento de Modelo de Prescrição Eletrônica para Clínica Oncológica**, 2012.