

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
CAMPUS A. C. SIMÕES  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
BACHARELADO EM FARMÁCIA

HANILE HISTER DOS SANTOS SILVA

REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE ANTIMICROBIANOS EM  
PACIENTES NEONATAIS

MACEIÓ  
2023

HANILE HISTER DOS SANTOS SILVA

REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE ANTIMICROBIANOS EM  
PACIENTES NEONATAIS

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profº Dr. Alfredo Dias de Oliveira  
Filho

MACEIÓ

2023

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

S586r Silva, Hanile Hister dos Santos.  
Reações adversas associadas ao uso de antimicrobianos em pacientes neonatais / Hanile Hister dos Santos Silva. – 2023.  
34 f. : il. color.

Orientador: Alfredo Dias de Oliveira Filho.  
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –  
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.  
Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 29-34.

1. Neonatos. 2. Reações adversas a medicamentos. 3. Antimicrobianos. I.  
Título.

CDU: 615.33

## DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus.

Meus pais, meu esposo e meus filhos.

## AGRADECIMENTOS

Não posso deixar de agradecer e engrandecer ao nome daquele que tudo criou, a Deus rendo minha imensa gratidão. Por ter estado comigo desde o início da graduação. Esse ciclo foi muito desafiador e se não fosse sua graça e misericórdia, não conseguiria ter chegado até aqui. - 1 Samuel :12

Segundo aos meus pais. Minha querida mãe, Maria Risalva que com sua garra e perseverança buscou sempre o melhor para mim e minha irmã. Mãe, obrigado por todas as renúncias. Meu pai Pedro Hermenegildo, sempre prestativo, não media esforços para me ajudar em tudo que precisasse. Pretendo ser para os meus filhos como vocês são para mim.

Agradeço também a família linda que venho formando. Obrigada Pedro Henik por cada renúncia, pela parceria, por não desistir, cada palavra de apoio e de força. Aos meus filhos Pedro, Mathias e Noah, mesmo sem entender me transmitia força, coragem e ânimo. Em especial ao Pedro Guilherme, que mesmo com tão pouca idade sempre torcia para meu sucesso nas “tarefas da minha escola”, como ele diz.

Deixo também a minha gratidão a minha sogra Solange por sempre que podia estar me estendendo sua mão. A Meirinha, aquela mãe de oração, conselheira de fé e da vida que todos precisam ter. Também para a Valéria Rodrigues, que desde o início do curso está comigo em tudo.

Aos meus colegas de curso de farmácia, dos períodos 2015.1, 2016.1 e 2016.2, obrigado por me acolherem e dividirem a tensão pré-avaliações. Não me esquecendo do corpo docente do Instituto de Ciências Farmacêuticas, obrigada por cada conhecimento compartilhado, em especial ao meu Orientador Alfredo Dias.

Senhor, tu me sondas, e me conheces. Tu conheces o meu sentar e o meu levantar; de longe entendes o meu pensamento. [...]. Tal conhecimento é maravilhoso demais para mim; elevado é, não o posso atingir. [...]. Eu te louvarei, porque de um modo tão admirável e maravilhoso fui formado; maravilhosas são as tuas obras, e a minha alma o sabe muito bem. [...]. E quão preciosos me são, ó Deus, os teus pensamentos! Quão grande é a soma deles! Se eu os contasse, seriam mais numerosos do que a areia; quando acordo ainda estou contigo.

## RESUMO

O paciente neonato não possui suas funções totalmente desenvolvidas, como por exemplo sua função renal e imunológica. Tais condições juntamente com outros fatores, podem levar à evolução de patologias em recém-nascidos. Sendo assim, a escolha terapêutica deve ser criteriosa, uma vez que o organismo do neonato possui distinção quando comparado com um indivíduo adulto. Este estudo teve como o objetivo conhecer, na literatura científica, as principais reações adversas a antimicrobianos em pacientes neonatais. Dessa forma, uma revisão narrativa da literatura, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando-se a plataforma de busca PUBMED, entre em agosto e setembro de 2022, para identificação de estudos sobre as reações adversas promovidas por antimicrobianos. Os antibióticos se destacam como classe de medicamentos capazes de reações adversas e provocar interações. A Ampicilina, linezolida e meropenem estão entre os antimicrobianos mais comumente associados a RAMs. Desconforto respiratório, vômito, diarreias, erupção cutânea, alterações hepáticas e metabólicas estão entre as RAMs mais comuns.

Palavras chave: neonatal, antimicrobiano, reações adversas.

## ABSTRACT

The neonatal patient does not have fully developed functions, such as renal and immunological function. Such conditions, along with other factors, can promote the evolution of pathologies in newborns. Thus, the therapeutic choice must be careful, since the body of the newborn has a distinction when compared to an adult. This study aimed to review the scientific literature on the use of antimicrobials in neonatal patients regarding the adverse reactions promoted. Thus, a narrative review of the literature was conducted using the PUBMED search platform for a one-month period between August and September 2022 to identify studies on adverse reactions caused by antimicrobials. In one of the studies, antibiotics stood out as the second class that caused hospitalizations. In another, it describes two groups that were more prescribed and that caused more ADRs, and antibiotics was one of them. Among these, Ampicillin, linezolid, and meropenem were the most commonly associated with ADRs. Respiratory distress, vomiting, diarrhea, cultured rash, hepatic and metabolic changes are ADRs promoted by this therapeutic class, with higher occurrence. During the search and screening process, the scarcity of articles available for full reading was remarkable. Although the findings are current, the existing data gap makes it difficult to perform a concrete and fluid review.

Keywords: neonatal, antimicrobial, adverse reactions.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – descrição geral dos seis artigos selecionados .....	20
--	----

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	11
REVISÃO DA LITERATURA .....	13
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE NEONATAL .....	13
PRINCIPAIS DOENÇAS/AGRAVOS DE SAÚDE EM RECÉM-NASCIDOS .....	13
MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS EM PACIENTES NEONATAIS NO ÂMBITO HOSPITALAR.....	15
USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS .....	15
USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES NEONATAIS .....	16
CLASSES DE ANTIMICROBIANOS.....	16
ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM NA PAREDE OU NA MEMBRANA CELULAR.....	17
BETALACTÂMICOS .....	17
CEFALOSPORINAS .....	17
CARBAPENÉNS .....	18
MONOBACTÂMICOS .....	18
GLICOPEPTÍDEOS .....	18
LIPOPEPTÍDEOS .....	19
ANTIMICROBIANO QUE ATUAM INIBINDO A SÍNTESE PROTEICA .....	19
TETRACICLINAS .....	19
MACROLÍDEOS .....	19
LINCOSAMIDA – CLIDAMICINA.....	19
ESTREPTOGRAMINAS .....	19
CLORANFENICOL .....	20
OXAZOLIDINONAS .....	20
AMINOGLICOSÍDEOS.....	20

ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM INIBINDO METABÓLICOS .....	20
QUINOLONAS – INIBIDORES DA DNA-GIRASE .....	20
ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM INIBINDO PROCESSOS METABÓLICOS .....	21
SULFONAMIDAS – ANTAGONISTA DO FOLATO .....	21
TRIMETOPRIMA – ANTAGONISTA DO FOLATO.....	21
Perfil de Consumo de Antimicrobiano em Pacientes Neonatais .....	21
OBJETIVO GERAL .....	23
MÉTODOLOGIA.....	23
RESULTADOS .....	24
Incidência de Antimicrobianos para Pacientes Neonatais e RAMs Promovida.....	26
Tipos de RAM associadas aos antibióticos .....	26
CONCLUSÃO .....	28
REFERÊNCIAS .....	29

## INTRODUÇÃO

São considerados pacientes neonatais, os indivíduos nascidos a partir do seu 1º até o 28º dia (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2015). Mesmo passando por diferentes evoluções no período gestacional, o paciente neonato não possui suas funções completamente desenvolvidas, como por exemplo sua função renal e imunológica (BALEST, 2020).

Quando associada a outros fatores a função imunológica pode favorecer a evolução de patologias em recém-nascidos (RNs). E esses fatores podem estar relacionados a doenças gestacionais ou a complicações no momento do parto (BALEST, 2022). Levando em conta a função renal do neonato, a escolha de terapêutica deve ser criteriosa. Dessa forma é importante que as classes de medicamentos escolhidas tenham sido devidamente testadas, tanto sua eficácia e segurança comprovada. Sendo assim, se faz necessário a realização de ensaios clínicos randomizados para fornecer evidências clínicas, contudo, por questões éticas e de boas práticas, estes ensaios em neonatos não são frequentes (TURNER, 2014).

Entre as patologias de grande ocorrência, se destacam as doenças respiratórias, infecção neonatal (que pode evoluir para sepse), distúrbios de glicose e/ou eletrólitos e crises epiléticas. Quanto as principais terapias medicamentosas, utilizadas em pacientes neonatos se destacam os que atuam no sistema respiratório, os anti-infecciosos e outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2012). As doenças infecciosas são condições clínicas de alta incidências entre os neonatos. Infecções como, pneumonias, enterocolites, meningites, infecções do trato urinário são as mais frequentes e quando não tratada, a infecção pode evoluir para um sepse e morte. O uso dos antibióticos é indicado em tratamento para infecções já instaladas, no entanto para garantir seu uso racional deve ser considerado protocolos clínicos, assim evitando o uso indiscriminado e as reações adversas (TESINI, 2022).

Segundo a ANVISA, as reações adversas, são “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas” (ANVISA, 2020). Em uma análise publicada em 2004 por Santos e Coelho, destaca a incidência de RAM variou de 0,75% a 11,1% em

ambulatório, de 0,6 a 4,3% como causa de internação hospitalar e de 4,4 a 18,1% entre crianças hospitalizadas (SANTOS e COELHO, 2004). Considerando isso, este estudo teve o como objetivo conhecer as principais reações adversas de antimicrobianos em pacientes neonatais na literatura científica, considerando tipo, incidência e principais classes.

## REVISÃO DA LITERATURA

### CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE NEONATAL

O paciente neonatal consiste naquele que se encontra no período após nascimento, considerando o intervalo entre a primeira semana até a quarta semana completando entorno de 28 dias. Podem ainda ser classificados como neonato precoce, com 0 a 6 dias de vida ou tardio entre 7 a 2 dias. Quando considerado o tempo gestacional, o neonato pode ser considerado prematuro quando nasce antes de 37 semanas de gestação ou a termo quando nascido a partir de 37 semanas (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2015).

Nesse período o recém-nascido (RN) passa por diversas modificações com o intuito de se adaptar ao ambiente extrauterino (CAMARGOS, 2010). Dessa forma, ainda na sala de parto o RN é examinado, sendo avaliados seus aspectos físicos, investigação de síndromes e condições clínicas. Além dessa avaliação, é realizada uma anamnese sobre o período gestacional, esse histórico auxilia neste diagnóstico (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2015). Essas avaliações são importantes, pois estes pacientes não possuem seu sistema imunológico totalmente desenvolvido e possibilita diagnóstico precoce (BALEST, 2020).

Assim como a resposta imunológica, a função renal ainda está em desenvolvimento. Quando comparada à de um adulto a filtração glomerular é diminuída e somente a partir de 1 a 2 anos de idade, o RN de histórico prematuro atinge os níveis de um adulto. Só então a partir dessa idade, a filtração glomerular, a depuração da ureia e a depuração tubular máxima são normais (BALEST, 2020). Outro aspecto importante é a perda de água/flúidos que resulta na diminuição do peso corpóreo do RN (CANNIZZARO e PALADINO, 2011).

### PRINCIPAIS DOENÇAS/AGRAVOS DE SAÚDE EM RECÉM-NASCIDOS

Alguns fatores resultam no surgimento de patologias em RN, que podem estar relacionados com condições preexistentes na mãe ou que se desenvolvem durante a gestação (BALEST, 2022). A hipertensão gestacional é dos fatores preocupantes que pode levar ao surgimento de patologia ou até mesmo, resultar na morte materna ou fetal. Em artigo de revisão, publicado em 2011 por Moura et al, observa-se que a

hipertensão materna é considerada um fator de risco para o aparecimento de enterocolite em RN prematuros com peso <1.500 g (MOURA et al, 2011). Outra comorbidade de ocorrência no período gestacional é a diabetes, quando não diagnosticada e tratada pode resultar na alteração do peso, ainda podendo promover deficiência de vitamina e hipoglicemia neonatal (CALDEIRA et al, 2020).

No parto, pode haver intercorrências que influenciam no bem-estar do RN, tais como a Síndrome de Aspiração Meconial (SAM). A aspiração do mecônio mesmo ele sendo um fluido estéril pode acarretar uma cascata de inflamação, liberando citosina (LINDENSKOV et al, 2015). Promovendo a obstrução das vias respiratórias, diminuição da produção de surfactantes e inativação do surfactante, pneumonite química, permitindo assim a instalação da síndrome, que leva à internação do RN para realização de procedimentos e administração de medicamentos (BALEST, 2021).

A infecção neonatal é de grande incidência e pode ser transmitida de mãe para o feto por meio intra-uterina ou no momento do parto e também por fatores externos após o parto, podendo ser no geral, uma infecção viral (por HIV, CMV ou Hepatite B) ou bacteriana (por streptococcus tipo B, E. coli, L. monocytogene, clamídia) (TESINI, 2022). Em algumas situações, essa infecção pode evoluir para uma sepse. Gomes, em sua dissertação, observou que a incidência de sepse foi de 75,42 por 1.000 nascidos vivos. A sepse pode ocorrer de forma precoce, quando surgir nas primeiras 2 horas de vida ou tardia entre o 10º e 22º dia de vida (GOMES, 2021).

Na maior parte dos casos, as patologias que podem acometer o neonato são: doenças respiratórias (como Hipertensão pulmonar persistente, que pode estar associada a sepse, e pneumonia), Cardiopatias Congênitas, Distúrbios da Glicose, Distúrbios do Cálcio e Magnésio, Hemorragia Peri-Intraventricular, Encefalopatia Hipóxico-Isquêmica, Crises Epilépticas, Problemas Ortopédicos, Problemas Dermatológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2012), Enterocolite Necrosante (MOREIRA,2004), Meningite bacteriana e Sífilis congênita (TESINI, 2022).

## MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS EM PACIENTES NEONATAIS NO ÂMBITO HOSPITALAR

A terapia medicamentosa é frequentemente necessária entre os neonatos, e de modo geral, sua escolha é complexa ao considerado sua imaturidade fisiológica (TELEGINSKI, NATEL e NETO, 2018). A terapia de maior ocorrência é a de atuação no sistema respiratório, como por exemplo, a teofilina utilizada no protocolo terapêutico para broncodilatação e apneia, citrato de cafeína para apneia, dexamentasona para Displasia Broncopulmonar e ainda para auxiliar na extubação e por último o surfactante que auxiliar na síndrome de aspiração meconial, Doença de Membrana Hialina e pneumonia (MOREIRA, 2004).

Em um estudo retrospectivo realizado, na UTIN de Brasília, Souza Júnior, constatou que os anti-infecciosos de uso sistêmico, medicamentos relacionados ao sistema circulatório, digestivo e metabólito são de maiores usos. Como exemplo, cita os medicamentos mais utilizados em ordem decrescente, são eles: gentamicina, ampicilina, heparina, fitomenadiona, aminofilina, fentanila, polivitamínicos sem minerais, folinato de cálcio, dobutamina e vancomicina.

Os anti-infecciosos de uso sistêmico que apresentaram grande incidência foram gentamicina, ampicilina, vancomicina e meropenem. (SOUZA JÚNIOR,2014).

### USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS

Qualquer medicamento, independentemente de categoria necessita da aprovação do órgão sanitário, para então pode ser utilizado. Esta aprovação é baseada em ensaios clínicos delineados para verificar a eficácia e segurança, levando ao uso, baseado na indicação ou indicações aprovada(s) pelo referido órgão. Em alguns casos, os medicamentos são prescritos não seguindo a indicação aprovada na bula, essa circunstância é determinada uso off-label (ANVISA, 2004).

Tal indicação não é comprovada e nem regulamentada, mas algumas vezes se torna necessária, tendo crescido bastante, de modo a se tornar uma alternativa adotada pelo prescritor para alguns tratamentos. Essa estratégia foi de grande ocorrência nesses últimos anos, devido à busca de terapêutica já existente, para combater o coronavírus. A hidroxicloroquina e a ivermectina foram, por exemplo,

bastante utilizadas como antivirais, porém suas eficácias não foram comprovadas e ainda resultaram em efeitos colaterais graves (PAUFERRO, 2021).

No Brasil o uso off-label de medicamentos não é ilegal e quando praticado é de total responsabilidade do prescritor. Quanto à aprovação desse medicamento, pode demanda de um intervalo maior de tempo, quando comparada em a outro país, por vários motivos, entre eles é a não aceitação de estudos incompletos, afirma ANVISA a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (GONÇALVES, 2016).

O uso off-label é uma opção muito frequente na pediatria, por conta da falta de Ensaios Clínicos Randomizados. Um estudo transversal realizado em duas UBS no município de Viamão do Rio Grande do Sul-Brasil, por Gonçalves e Heineck em 2016, teve como objetivo determinar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria. Foram analisadas prescrições de 326 pacientes no período de agosto a dezembro de 2012 e foi possível observar a prescrição de 731 medicamentos, destes 31,7% foram de uso *off label*, especialmente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente) (COSTA, 2017).

Em um outro estudo realizado por COSTA em 2017, observou-se que os anti-infecciosos de uso sistêmico e medicamento do SNC são as classes de mais usadas na nas UTI para RN prematuros. Esse estudo ainda cita o trabalho realizado por Uijtendaal et al em 2014, no qual os pacientes neonatos apresentam maior taxas de exposição IMM (interações medicamento-medicamento), quando comparados a um adulto com as mesmas condições.

De modo geral, o uso off-label é ainda pouco estudado, e em paralelo com a falta de regulamentação deve ser estudado e avaliado, para garantir a segurança do paciente, minimizando os efeitos colaterais e adversos assim como a interação medicamentosa.

## USO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES NEONATAIS

### CLASSES DE ANTIMICROBIANOS

Os microorganismos têm a capacidade de decompor matérias orgânicas, produzir oxigênio, promovendo benefícios ou malefícios para nossa saúde

(MAGALHÃES, 2010). Algumas delas fazem parte da nossa microbiota, porém quando há um desequilíbrio podem resultar em patologia; assim, para cessar ou controlar esta, se faz necessária a utilização dos antimicrobianos.

Há uma ampla variedade de antimicrobianos, de forma que a prescrição seja a mais precisa possível, e é importante ter a cautela quanto à espécie que promove a patologia, assim como a ação dos agentes terapêuticos. Quanto ao mecanismo de ação os antimicrobianos são separados em quatro grandes classes (PIRES, 2010).

#### ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM NA PAREDE OU NA MEMBRANA CELULAR

A parede celular é uma estrutura formada por ligações peptídicas cruzadas entre unidades de glicano (N-acetil-glicosamina (NAG), ácido N-acetilmurâmico (NAM)), esse polímero denominado de peptidoglicano, que mantém a integridade dessa estrutura. A síntese do peptidoglicano é compreendida numa trajetória metabólica muito complexa (KATZUNG, 2014).

#### BETALACTÂMICOS

Atuam se ligando covalentemente e inativando a enzima proteína ligadora de penicilina (PBP), dessa forma a síntese do peptidoglicano é interrompida, promovendo a morte da célula. A penicilina, amoxicilina e ampicilina, fazem parte desse grupo. Essa classe se destaca pela resistência de alguns microrganismos, isso em função da produção das betalactamases, alteração do PBP-alvo e redução da penetração nessas enzimas (KATZUNG, 2014).

#### CEFALOSPORINAS

Tem mecanismo de ação semelhante aos betalactâmicos, que ao se ligar a PBP resultando na lise osmótica da bactéria. Esse grupo, são mais estáveis frente à atuação das betalactamases, isso permite que essa classe tenha um amplo espectro de ação. São classificadas em quatro gerações e está relacionada à atividade antimicrobiana. As de primeira geração têm uma atividade intensa contra os cocos gram-positivos, como estreptococos, estafilococos e pneumococos, como por exemplo, a cefazolina, cefalexina e cefadroxila. Podem ser utilizados em tratamento para infecção no sistema do trato urinário, e ainda em infecções sistêmicas graves (SANAR, 2019).

Enquanto o de segunda geração, como por exemplo, cefaclor e cefoxitina, tem atividade contra anaeróbios. Utilizados em casos de sinusite, otite e infecções dos sistemas respiratórios (nas vias inferiores). A terceira geração tem como agentes a ceftazidima, ceftriaxona e moxalactam. Tem atividade contra os microrganismos Gram-negativos e utilizado em infecções que há resistência a outros fármacos, sua restrição está relacionada a infecções por *Enterbacter*. Alguns agentes dessa geração ainda possuem a capacidade de atravessar a barreira hematencefálica, podendo ser utilizados no tratamento de meningite. A quarta geração, representada por cefepime, tem amplo espectro contra Gram-positiva e Gram-negativa e possui resistência a hidrolise das betalactases. Utilizadas em pneumonias, infecções no sanguíneas, no trato urinário, da pele e meningites (SANAR, 2019).

### CARBAPENÉNS

Essa classe também impossibilita a síntese da parede celular ao interagir e inibir a transpeptidases, agindo de modo semelhante ao betalactâmico por terem estruturas similares. Este grupo pode ser utilizado para terapia contra infecções graves, como por exemplo, pneumonia e sepse. O meropeném e doripeném são exemplo de agentes pertencentes a esta classe (KATZUNG, 2014).

### MONOBACTÂMICOS

Essa classe possuem um anel betalactâmico monocíclico e atuam contra bastonetes Gram-negativos aeróbios. Tem mecanismo de ação semelhante aos betalactâmicos, utilizados em tratamento onde o paciente apresenta hipersensibilidade imediata as penicilinas (KATZUNG, 2014).

### GLICOPEPTÍDEOS

Diferente dos betalactâmicos que se liga à PBP por possuem estrutura análoga a unidade D-Ala-D-Ala, os glicopeptídeos têm a capacidade de liga-se à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptídeoglicano inibindo a síntese da parede celular. Utilizada em infecções causadas por gram-positivas assim como sepse, meningite e endocardite. Esse grupo é composto por Vancomicina, Teicoplanina e dalbavancina (KATZUNG, 2014).

## LIPOPEPTÍDEOS

Atua ao se liga à membrana celular resultando na sua despolarização permitindo o efluxo de potássio, inibindo a síntese de DNA, RNA e proteína promovendo a morte da célula bacteriana, sem ocorre a lise (KATZUNG, 2014).

## ANTIMICROBIANO QUE ATUAM INIBINDO A SÍNTESE PROTEICA

Ao atua inibindo a síntese proteica, interfere em etapas distintas da atividade ribossomais, cessando a replicação podendo atuar como, bacteriostático ou bactericida (SCHERER, 2010).

## TETRACICLINAS

Os agentes dessa classe conseguem, por meio da difusão passiva, penetra no microrganismo, e impede a ligação do aminoacil-RNAt ao sitio de ligação ao se liga de forma reversível à unidade 30S do ribossomo bacteriano. São indicados para infecções promovida por Gram-negativas e Gram-positiva, anaeróbios, riquetsias, clamídias e micoplasmas ( como pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*) (KATZUNG, 2014).

## MACROLÍDEOS

Evita a síntese proteica bacteriana através da ligação dos agentes à subunidade ribossomal 50S. A eritromicina é um agente dessa classe, onde é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções respiratória, neonatais, oculares e outros (KATZUNG, 2014).

## LINCOSAMIDA – CLIDAMICINA

Assim como os macrolídeos, impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S. Indicada para infecções na pele e tecidos moles e contra infecções ocasionadas por anaeróbias (KATZUNG, 2014).

## ESTREPTOGRAMINAS

Ao se ligar à subunidade ribossomal 50S, inibir a síntese proteica bacteriana, acarreta em uma atividade bactericida. Utilizada em tratamento para infecções provocada por estafilococos (KATZUNG, 2014).

## CLORANFENICOL

Também é um inibidor da síntese proteica bacteriana ao se ligar reversivelmente à subunidade ribossomal 50S. Possui atividade bacteriostática de largo espectro, contra infecções por Gram-positivos, Gram-negativos aeróbios e anaeróbios (KATZUNG, 2014).

## OXAZOLIDINONAS

Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com RNA ribossomal 23S da subunidade 50S. possuem atividade bacteriostática, indicada para infecções por estafilococos que tem resistência a metilina e enterococos (KATZUNG, 2014).

## AMINOGLICOSÍDEOS

Ao se liga a subunidade 30S, essa classe pode impedir a síntese proteica de três formas diferentes, na formação do peptídeo, interferindo com o complexo de iniciação. Como também na clivagem dos polissomas resultando em monossomas dessa forma influenciando na funcionalidade. Além de permitir a leitura incorreta do RNAm, promovendo em uma proteína tóxica. Em associação com o betalactâmicos ou vancomicina tem efeito sinérgicos contra bactérias Gram-positivas. Gentamicina, amicacina, neomicina e tobramicina os exemplos de agentes dessa classe (KATZUNG, 2014).

## ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM INIBINDO METABÓLICOS

Os inibidores da síntese dos ácidos nucleicos formam outra a classe, tem a capacidade de inibições das enzimas DNA girase e topoisomerase IV bacterinas, afetando a replicação do DNA promovendo assim a morte da bactéria (PIRES, 2010).

## QUINOLONAS – INIBIDORES DA DNA-GIRASE

Tem a capacidade de inibir a topoisomerase II bacteriana e topoisomerase IV, resultando no bloqueio da síntese do DNA. São ativas frente a infecções de trato urinário, em tecidos moles, ossos e articulações. Ciprofloxacino, levofloxacino são exemplos dessa subclasse (KATZUNG, 2014).

## RIFAMPICINA

Impede a produção do RNA ao inibir o RNA –polimerase, utilizado contra infecção por micobactérias atípicas, meningocócica e estafilocócica (KATZUNG, 2014).

#### ANTIMICROBIANOS QUE ATUAM INIBINDO PROCESSOS METABÓLICOS

Por fim, os inibidores do metabolismo, estes bloqueiam enzimas essenciais para a síntese de metabólitos importante para a reprodução das bactérias como o ácido fólico.

#### SULFONAMIDAS – ANTAGONISTA DO FOLATO

Esse grupo possui uma estrutura análogo do PABA, que inibe a di-hidropteroato sintetase e a produção de folato. São ativas contra infecções por bactérias Gram-positiva e Gram-negativas (KATZUNG, 2014).

#### TRIMETOPRIMA – ANTAGONISTA DO FOLATO

Inibe seletivamente a ácido di-hidrofólico, dessa forma interfere na síntese de purinas assim como na síntese do DNA. Utilizado para infecção do trato urinário inferior (KATZUNG, 2014).

#### Perfil de Consumo de Antimicrobiano em Pacientes Neonatais

A prescrição de antimicrobianos é frequente, tanto como terapia indicada como de forma empírica, essa medida como já abordado neste trabalho tem gerado preocupações pois pode favorecer a resistência bacteriana que tem crescido significativamente (TESINI, 2022).

Em um estudo transversal Onzi et al, em 2009, constataram que 2012 pacientes utilizaram antimicrobiano, destacando ainda que a ampicilina/sulbactam, ciprofloxacino e cefazolina foram os mais utilizados, com frequência de 59,6%, 14,7%, 7,34% respectivamente. O alto índice da ampicilina/sulbactam foi justificado por sua indicação em infecções comunitárias e seu amplo espectro.

Em 2006, Rodrigues e Bertoldi, realizaram um estudo transversal descritivo em um hospital privado, onde dos 921 pacientes internos, 52,4% utilizaram ao menos um

antimicrobiano. Sendo os mais utilizados por crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos, a penicilina, aminoglicosídeo e cefalosporinas.

Quanto ao uso dessa classe em pacientes neonatais, de modo geral este tratamento ocorre de início de forma empírica, considerando o tempo requerido para a hemocultura, e logo após os resultados, se necessário, é feita a modificação da terapia. Locatelli et al, em 2009 realizaram um estudo no hospital em Porto Alegre/RS, avaliando alguns aspectos, dentre elas a incidência de infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS). Constatou-se que 39% dos RN foram diagnosticados com IRAS, em contrapartida 59% dos pacientes utilizaram antimicrobianos, concluindo assim que 20% desses RN realizaram a terapia de forma empírica. Locatelli et al, ainda abordam o uso de associações para o maior sucesso e eficácia do tratamento ocorrendo frequentes prescrições da ampicilina e gentamicina. Esta associação tem maior eficácia quando comparado com monoterapia com os aminoglicosídeos para infecções com *Streptococcus do grupo B (SGB)*, *L. monocytogenese* e *Enterococcus*. Em seguida os de maior ocorrência foram vancomicina e meropenem, indicados para o tratamento da sepse neonatal tardia. Também se fizeram presente, a benzilpenicilina cristalina (sífilis congênita), seguida da amicacina e oxacilina.

Considerando os riscos de resistência e reações adversas, tem se procurado alternativas para reduzir o consumo de antimicrobianos. Silva et al 2020, realizaram um estudo no Hospital Prontobaby, no Rio de Janeiro, durante o qual foi implementado um Programa de gestão de antimicrobianos, avaliando-se o consumo dos carbapenêmicos, sendo possível visualizar após um ano uma redução na utilização dos carbapenêmicos.

Oliveira et al 2021, publicaram um trabalho em que foi avaliado o perfil dos antimicrobianos prescritos UTI neonatal, no qual 210 antimicrobianos foram administrados, os de maior incidência foram a gentamicina, ampicilina, amicacina e oxacilina. Quanto aos dias de tratamento, os mais duradouros foram realizados com vancomicina e meropenem, completando 56 dias de tratamento.

## **OBJETIVO GERAL**

Conhecer as principais reações adversas de antimicrobianos em pacientes neonatais na literatura científica.

## **MÉTODOLOGIA**

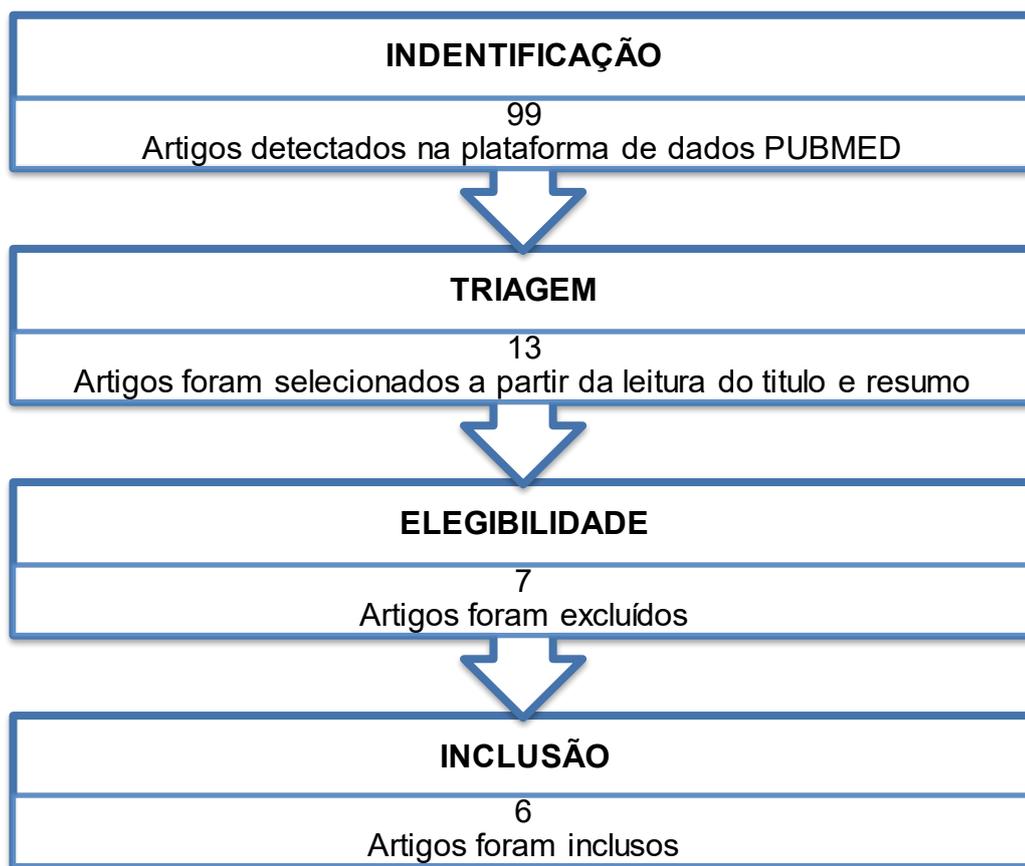
Sendo uma revisão narrativa da literatura, se fez necessário utiliza a plataforma de busca PUBMED com as seguintes palavras-chave: “Adverse drug reactions [Title/Abstract] AND antimicrobials”. Ainda foi adicionando o filtro, “Newborn: birth-1 month”, para realizar a identificação de estudos sobre as reações adversas promovidas por antimicrobianos. O processo de busca e de triagem foram realizados no período de um mês entre em agosto e setembro de 2022.

A triagem foi realizada por meio da leitura e análise de resumos. Artigos publicados, em periódicos nacionais e internacionais indexados na base de dados PUBMED, publicados em inglês foram incluídos. Os artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram excluídos.

## RESULTADOS

Foram identificados um total de 99 artigos. Após a leitura dos títulos, foram selecionados 13 artigos. Logo em seguida, a triagem foi realizada, e alguns artigos não estavam disponíveis na íntegra e outros estavam em outro idioma, impossibilitando a inclusão deles nesta revisão. Ao final foram incluídos 6 estudos: três estudos observacionais (sendo dois de coorte e um descritivo), uma revisão sistemática, um relato de caso e um ensaio clínico randomizado (Figura 1). Três dos artigos selecionados, apresentaram os antimicrobianos como a classe terapêutica que mais provocou RAMs. No Quadro 1, apresenta algumas informações dos artigos selecionados.

Figura 1 - Fluxograma do método empregado para a seleção dos artigos.



Fonte: elaborada pela autora

Quadro 1 – descrição geral dos três artigos selecionados		
<p>“Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review” SMITH et al. (2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisão sistemática usando as bases de dados MEDLINE, EMBASE e PUBMED. 11 artigos e 473 pacientes foram inclusos nesta revisão.</li> <li>• 211 pacientes (com &lt; 28 dias de idade) receberam pelo menos uma dose única de azitromicina para os quais a segurança foi avaliada. Foram relatados 371 eventos adversos relatados.</li> <li>• Em um dos estudos de coorte dos 58 neonatos que utilizou azitromicina 24% tiveram RAMs e dos 18 que receberam eritromicina 56% tiveram RAMs.</li> <li>• De modo geral não teve RAM grave.</li> </ul>	<p><b>Antimicrobiano que promoveram RAMs</b></p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina</li> <li>• eritromicina</li> </ul>
		<p><b>Reações adversas ocorridas</b></p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratória</li> <li>• Neurológica</li> <li>• gastrointestinal</li> </ul>
<p>“Oral versus Injectable Antibiotics in Asymptomatic Neonates Born to Mothers with Risk Factors for Sepsis: A Pilot Randomized Controlled Trial”  KUMAR E BASU (2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensaio clínico randomizado que objetivou contrapor a eficácia e segurança do amoxicilina/ácido clavulânico oral e ampicilina ou amicacina injetáveis</li> <li>• Foram inclusos 126 recém-nascidos (idade gestacional 34 semanas com risco maternos para infecção, assintomáticos e lactantes) dividido em dois grupos de 63 indivíduos</li> <li>• Deve ocorrência de 26 RAMs.</li> </ul>	<p><b>Antimicrobiano que promoveram RAMs</b></p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilina/ácido clavulânico oral</li> <li>• ampicilina ou amicacina injetáveis</li> </ul>
		<p><b>Reações adversas ocorridas</b></p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vômitos</li> <li>• Diarreia</li> <li>• Erupção cutânea</li> </ul>
<p>“Adverse drug reactions in</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo de coorte prospectivo, que incluiu 313 RN (79 não receberam</li> </ul>	<p><b>Antimicrobiano que promoveram RAMs</b></p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilina</li> </ul>

neonates: a prospective study”  RIVAS et al. (2016)	medicamento) e 2166 prescrições de medicamento.  • 22% dos pacientes que receberam medicamento apresentara alguma RAM  • Os anti-infecciosos para uso sistêmico foi o grupo mais provável de provocar os RAMs (34, 29%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina</li> <li>• Cefazolina</li> <li>• Cefotaxima</li> <li>• Meropenem</li> <li>• Trimetoprim</li> <li>• lizolida</li> <li>• teicoplanina</li> </ul>
		<b>Reações adversas ocorridas</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• intolerância alimentar</li> <li>• flebite</li> <li>• trombocitopenia</li> <li>• icterícia</li> <li>• insuficiência hepática.</li> </ul>

#### Incidência de Antimicrobianos para Pacientes Neonatais e RAMs Promovida

Smith et al em 2015, em uma revisão sistemática relatam apenas dois tipos de antimicrobianos, azitromicina e eritromicina. Ambos os antimicrobianos promoveram RAMs. Em 2016, Rivas et al, apontam os anti-infecciosos como a classe mais provável de promover as RAMs tendo uma incidência de 34,29%. A ampicilina, linezolida e meropenem, foram comumente associados as RAMs. Rivas et al, ainda destacaram que a teicoplanina, linezolida e gentamicina apresentaram maior tendência a serem descontinuados.

Em 2020, Kumar e Basu produziram um ensaio clinico randomizado utilizando como terapia empírica amoxicilina/ácido clavulânico oral ou ampicilina e amicacina injetáveis, para avalia sua eficácia e segurança. Identificaram a incidência de RAMs, de grau leve, porém não relatam a quantidade no estudo.

#### Tipos de RAM associadas aos antibióticos

Os outros três artigos resultam no total de 912 neonatos e no somatório de 519 RAMs. O sistema respiratório e o sistema gastrointestinal foram mais acometido. Entre as ocorrências respiratórias a displasia broncopulmonar foi bastante recorrente, tendo 96 ocorrências, sendo promovida por antibiótico do grupo dos macrolídeos, relatado

por SMITH et al em seu trabalho em 2015. Já o sistema gastrointestinal foi acometido por 86 casos de síndrome gastrointestinais. Ainda relatam, ocorrências de síndromes neurológica, no total de 74 casos sendo 22 desses eventos de audição alterada.

Em um outro estudo, em 2020, Kumar e Basu observaram que as principais RAMs ocasionadas no grupo dos RNs que utilizaram amoxicilina com ácido clavulânico oral, foram distúrbios do trato gastrointestinais como vômito e diarreia. Enquanto o grupo que utilizou amicacina e ampicilina injetável, a principal RAM promovida foram as erupções cutâneas.

Outras RAMs foram relatadas por Rivas et al em 2016, como seis casos de flebite, cinco casos de trombocitopenia, um caso de intolerância alimentar, 6 casos de icterícia e cinco casos insuficiência hepática.

Durante o processo de busca e triagem, foi notável a escassez de artigos disponíveis para leitura integral. Ainda que os achados sejam atuais a lacuna de dados existente, dificulta a realização de uma revisão concreta e fluída.

## **CONCLUSÃO**

Em pacientes neonatos, as RAMs decorrentes do uso de antibiótico estão relacionadas principalmente ao uso de betalactâmicos e macrolídeos. Desconforto respiratório, vômito, diarreias, erupção cutânea, alterações hepáticas e metabólicas estão entre as RAMs mais comuns entre estes pacientes.

## REFERÊNCIAS

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. Manual de Neonatologia. Universidade de São Paulo - 2015. Disponível em: <[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3905402/mod\\_resource/content/1/manual\\_de\\_neonatologia.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3905402/mod_resource/content/1/manual_de_neonatologia.pdf)> Acesso em 4 de julho de 2022.

Enfermagem: área 3: a prevenção de agravos, a promoção e recuperação da saúde da mulher, da criança e do adolescente. Unidade 3: saúde do neonato. / Carmelita do Carmo Ribeiro Leite Camargos ... [et al]. – Rio de Janeiro : Fundação CECIERJ, 2010. Disponível em: <[http://proedu.rnp.br/bitstream/handle/123456789/613/Unidade\\_3\\_Tema\\_02.pdf?sequence=16&isAllowed=y](http://proedu.rnp.br/bitstream/handle/123456789/613/Unidade_3_Tema_02.pdf?sequence=16&isAllowed=y)> Acesso em 4 de julho de 2022.

BALEST, Arcangela Lattari. MD, University of Pittsburgh, School of Medicine Fisiologia Perinatal, 2020. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/fisiologia-perinatal/fisiologia-perinatal>> Acesso em 4 de julho de 2022.

CANNIZZARO, Claudia M e PALADINO, Miguel A. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. Anest Analg Reanim. 2011, vol.24, n.2 Disponível em: <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12732011000200004&lang=en](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732011000200004&lang=en)> Acesso em 4 de julho de 2022.

BALEST, Arcangela Lattari. MD, University of Pittsburgh, School of Medicine. Considerações gerais sobre problemas gerais em recém-nascidos, 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/problemas-gerais-em-rec%C3%A9m-nascidos/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-problemas-gerais-em-rec%C3%A9m-nascidos#>> Acesso em 4 de julho de 2022.

MOURA, Marta David Rocha, et al. Hipertensão Arterial na Gestação - importância do seguimento materno no desfecho neonatal. Comun. ciênc. saúde; 22(sup. esp. 1): 113-120, 2011. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/hipertensao\\_arterial\\_gestacao.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/hipertensao_arterial_gestacao.pdf)> Acesso em 4 de julho de 2022.

CALDEIRA, Nicolay Virgolino et al. COMPLICAÇÕES NO RECÉM NASCIDO EM DECORRÊNCIA DA DIABETES GESTACIONAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. In: I Congresso Mineiro de Enfermagem - Online, 2020. Disponível em:

<<https://www.doity.com.br/anais/cmenf/trabalho/156507>>. Acesso em: 04/07/2022 às 18:28

LINDENSKOV et al. MECONIUM ASPIRATION SYNDROME: POSSIBLE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND FUTURE POTENTIAL THERAPIES - Karger AG, Base, 2015. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/369373>> Acesso em 5 de julho de 2022 às 12:30.

BALEST, Arcangela Lattari. MD - Síndrome da aspiração de mecônio - University of Pittsburgh, School of Medicine - 2021. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/problemas-respirat%C3%B3rios-em-neonatos/s%C3%ADndrome-da-aspira%C3%A7%C3%A3o-de-mec%C3%B4nio>> Acesso em 5 de julho de 2022 às 14:14.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao\\_saude\\_recem\\_nascido\\_profissionais\\_v3.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v3.pdf)> Acesso em 5 de julho de 2022 às 14:14.

MOREIRA, MEL., LOPES, JMA and CARALHO, M., orgs. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. 564 p. ISBN 85-7541-054-7. Disponível em: <<https://books.scielo.org/id/wcgvd/pdf/moreira-9788575412374-17.pdf>> Acesso em 7 de julho de 2022 às 11:51.

TELEGINSKI, Fernanda; NATEL, Amanda A.; NETO, Caroline JBF. PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UTI NEONATAL DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO. 16º CONEX - Encontro Conversando sobre Extensão na UEPG - 2018. Disponível em: <[https://sites.uepg.br/conex/anais/anais\\_2018/arquivos/04142018\\_110426\\_5ad214061d488.pdf](https://sites.uepg.br/conex/anais/anais_2018/arquivos/04142018_110426_5ad214061d488.pdf)> Acesso em 5 de julho de 2022 às 16:12.

SOUZA JÚNIOR, A. S. Estudo retrospectivo sobre o uso de medicamentos em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em Brasília-DF.

2014. 148 f. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014. <<https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/13694>> Acesso em: 6 de julho de 2022 às 09:23.

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. “Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos” - 2004. Disponível em <[http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=352702&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33836&\\_101\\_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fen\\_US%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_advancedSearch%3Dfalse%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3DSemi%25C3%25A1rio%2Bvolta%2Ba%2Bdiscutir%26\\_3\\_assetCategoryIds%3D34506%26\\_3\\_delta%3D20%26\\_3\\_resetCur%3Dfalse%26\\_3\\_cur%3D6%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_andOperator%3Dtrue%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_groupId=33836&_101_urlTitle=como-a-anvisa-ve-o-uso-off-label-de-medicamentos&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fen_US%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DSemi%25C3%25A1rio%2Bvolta%2Ba%2Bdiscutir%26_3_assetCategoryIds%3D34506%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_cur%3D6%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true)> Acesso em 6 de julho de 2022 às 17:52.

PAUFERRO, Márcia Rodriguez Vásquez. Ponderações sobre uso de medicamentos off label, 2021. Disponível em: <<https://nexxto.com/ponderacoes-sobre-uso-de-medicamentos-off-label/>> Acesso em: 6 de julho de 2022 às 16:55.

GONÇALVES, Marcele Giacomini; HEINECK, Isabela Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil revista Paulista de Pediatria - 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0103058215001124>> Acesso em 6 de julho de 2022 às 16:30.

COSTA, aline Tereza Matias de Lima. Utilização de medicamento Off-Label e não licenciados em terapia Intensiva Neonatal. Universidade Federal do Rio Grande do Norte-Natal., 2017. Disponível em:

<[https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/24040/1/UtilizacaoMedicamentosOff-label\\_Costa\\_2017.pdf](https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/24040/1/UtilizacaoMedicamentosOff-label_Costa_2017.pdf)> Acesso em 6 de julho de 2022 às 16:24.

MAGALHÃES, Lana. Microbiologia Toda Matéria. Disponível em: <<https://www.todamateria.com.br/microbiologia/>> Acesso em: 7 de julho de 2022 às 09:56.

PIRES, Juliana. MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS. InfoEscola - 2010. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/farmacologia/mecanismos-de-acao-dos-antibioticos/#:~:text=Inibi%C3%A7%C3%A3o%20da%20s%C3%ADntese%20de%20%C3%A1cidos%20nucleicos&text=Atuam%20inibindo%20a%20a%C3%A7%C3%A3o%20da,comprometida%2C%20resultando%20na%20morte%20celular>>. Acesso em: 7 de julho de 2022 às 10:30.

TESINI, Brenda L. Visão geral das infecções em recém-nascidos. MD, University of Rochester School of Medicine and Dentistry. Avaliado clinicamente jul 2022. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/infec%C3%A7%C3%B5es-em-rec%C3%A9m-nascidos/vis%C3%A3o-geral-das-infec%C3%A7%C3%B5es-em-rec%C3%A9m-nascidos>> Acesso em 7 de julho de 2022 às 12:20.

ONZI, Patrícia de Siqueira; HOFFMAN, Scheila Pacheco; CARMARGO, Aline lins. AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS INJETÁVEIS DE UM HOSPITAL PRIVADO NO ANO DE 2009. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.2 n.2 20-25 mai./ago 2011. Disponível em: <<https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/67/67>>. Acesso em: 8 de julho de 2022 às 17:58.

RODRIGUES, Fernanda d'Athayde; BERTOLDI, Andréa Dâmaso. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. Disponível em: <[https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/csc/v15s1/033.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v15s1/033.pdf)>. Acesso em: 8 de julho de 2022 às 09:14.

LOCATELLI, Deise Luisa. PERFIL DE ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EM UMA UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO NEONATAL DE UM HOSPITAL MATERNO INFANTIL. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/179812/001052837.pdf?sequenc e=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 8 de julho de 2022 às 09:43.

Araujo da Silva, André Ricardo; Teixeira de Almeida, Andrea; Velasco Arantes, Isabella; Mendes de Oliveira, João Victor; Torres Schwarzer, Lucas. Análise do consumo de antimicrobianos e infecções relacionadas à assistência à saúde após implantação de um programa de gestão de antimicrobianos em unidade de tratamento intensivo neonatal do Rio de Janeiro Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, vol. 10, núm. 2, 2020, - Junio, pp. 151-157 Universidade de Santa Cruz do Sul Santa Cruz do Sul, Brasil. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/journal/5704/570468249010/570468249010.pdf>> Acesso em: 8 de julho de 2022 às 09:15

OLIVEIRA et al. Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo. Research, Society and Development, v. 10, n. 1, e29810111794, 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11794/10540>>. Acesso em: 8 de julho de 2022 às 18:01.

GOMES, Adenilson Oliveira. Sepses neonatais precoces: incidência e fatores relacionados à assistência na Atenção Primária à Saúde. Porto Velho, RO, 2021. Disponível em: <[https://profsaude-abrasco.fiocruz.br/sites/default/files/04\\_06\\_2021\\_adenilson\\_oliveira\\_gomes.pdf](https://profsaude-abrasco.fiocruz.br/sites/default/files/04_06_2021_adenilson_oliveira_gomes.pdf)>. Acesso em: 8 de julho de 2022 às 18:40.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). Farmacologia básica e clínica. 12 ed – Dados eletrônicos - Porto Alegre: AMGH 2014. Acesso em: 23 de fevereiro de 2023 às 10:22.

Scherer CB, Botoni SL, Costa-Val AP. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. Disponível em: <<https://medvep.com.br/wp-content/uploads/2020/09/Mecanismos-de-a%C3%A7%C3%A3o-de-antimicrobianos-e-resist%C3%Aancia-bacteriana.pdf>> Acesso em: 3 de março de 2023 às 10:49.

SANAR. Cefalosporinas – tudo que você precisa saber - 2019. Disponível em: <<https://www.sanarsaude.com/blog/amp/cefalosporinas-artigo-farmacia-tudo-que-voce-precisa-saber>>. Acesso em: 3 de março de 2023 às 10:55.

TURNER, Mark A. Clinical trials of medicines in neonates: the influence of ethical and practical issues on design and conduct. British Journal of Clinical

Pharmacology Volume 79, Issue 3 p. 370-378 - 11 July 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bcp.12467>>. Acesso em: 27 de abril de 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>>

SANTOS, Djanilson Barbosa dos e COELHO, Helena Lutécia Luna Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 4 (4): 341-349, out. / dez., 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/HkhwCJMsBDBqmrGRxdbV4rM/?lang=pt&format=pdf>>