

A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira

LILIAN DE ABREU FERREIRA¹, CÁSSIO DA CUNHA IBIAPINA², MÁRCIA GOMES PENIDO MACHADO³, ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES⁴

¹ Mestre em Ciências da Saúde; Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, MG, Brasil

² Doutor em Ciências da Saúde; Professor do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

³ Doutora em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente; Professora do Departamento de Pediatria, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴ Doutora em Ciências da Saúde; Professora do Departamento de Pediatria, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

Objetivo: Descrever o uso e determinar a prevalência de medicamentos de uso *off-label* e não licenciados em prescrições na unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital no sudeste do Brasil. **Métodos:** Estudo transversal envolvendo os pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica durante o período de maio de 2008 a janeiro de 2009. A classificação quanto aos critérios de aprovação da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi baseada em seu bulário eletrônico e no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas e as análises realizadas no *software* R. **Resultados:** Foram analisados 1.054 itens de prescrição de 73 pacientes. O gênero feminino foi o mais frequente (52%) e a idade dos pacientes variou de zero a 16 anos. Observou-se que 23,4% dos medicamentos foram prescritos de modo *off-label*, 12,6% não licenciados e 1,4% foram classificados em ambas as razões; 86% receberam ao menos um item de uso *off-label* e 67% ao menos um item de uso não licenciado. Os grupos terapêuticos mais prescritos foram os antibacterianos de uso sistêmico, os analgésicos, psicodélicos e antiasmáticos. **Conclusão:** Os resultados do presente trabalho confirmam a alta prevalência do uso *off-label* e não licenciados dos medicamentos em unidade de terapia intensiva pediátrica.

Unitermos: Pediatria; utilização em indicações não aprovadas; prescrições de medicamentos; bulas de medicamentos.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SUMMARY

High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit

Objective: To describe the use and determine the prevalence of off-label and unlicensed drug use prescribing in a pediatric intensive care unit in a Southeastern Brazilian hospital. **Methods:** Cross-sectional study of inpatients in a pediatric intensive care unit from May 2008 through January 2009. The classification according to the Brazilian regulatory agency (Agência de Vigilância Sanitária – Anvisa) approval criteria was based on the Anvisa electronic package insert list, Pharmaceuticals Dictionary, and the analysis was conducted through R software. **Results:** We analysed 1,054 prescription items for 73 patients. Females predominated (52%), and the patients' age ranged from 0 to 16 years. Among the prescribed items, 23.4% were off-label, 12.6% were unlicensed, 1.4% were both off-label and unlicensed, 86% had at least one item off-label, and 67% had at least one unlicensed drug. The most frequently prescribed therapeutic groups were systemic anti-bacterial, analgesic, psycholeptic, and antiasmatic agents. **Conclusion:** The current study results confirm the high prevalence of unlicensed and off-label drug use in a pediatric intensive care unit.

Keywords: Pediatrics; off-label drug use; drug prescribing; drug package inserts.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado no Instituto de Previdência dos Servidores de Minas Gerais (IPSEMG)/Hospital Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte, MG, Brasil

Artigo recebido: 14/07/2011
Aceito para publicação: 01/11/2011

Correspondência para:
Lilian de Abreu Ferreira
Rua Vinicius de Moraes, nº 86/303
Luxemburgo
CEP: 30380-520
Belo Horizonte, MG, Brasil
lyabreu@hotmail.com

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

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. Entre esses critérios, a escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração de tratamento apropriadas, inexistência de contraindicações e mínima probabilidade de reações adversas, bem como segurança e eficácia estabelecidas, são aspectos importantes no uso racional de medicamentos¹⁻³.

Todavia, na prática clínica, medicamentos com evidências de segurança e eficácia apenas na população adulta são empregados e muitas vezes necessários na terapia pediátrica. Em crianças, especialmente no primeiro ano de vida, o metabolismo dos fármacos e principalmente a função renal são menos eficientes. Isto quer dizer que, com exceções, o efeito do fármaco é mais prolongado e tende a ocorrer acúmulo¹⁻³.

As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas modificam-se ao longo do desenvolvimento da criança e estágios importantes como a absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos podem ser influenciados por variações de potencial de Hidrogênio (pH), motilidade gastrointestinal, deficiência enzimática e imaturidade hepática^{1,2,4}.

Portanto, 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 assim o uso *off-label* e/ou não licenciados⁴⁻⁷.

Essa prática pode trazer resultados benéficos, indicando novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico⁸⁻¹⁰. Estima-se que entre 23% e 60% desses fármacos sejam responsáveis por reações adversas em crianças¹⁰⁻¹².

Atualmente, regulamentações da Food and Drug Administration (FDA), que incentivam a inclusão de crianças em pesquisas clínicas, vêm aumentando os estudos de segurança e eficácia dos fármacos para crianças, como também as estratégias políticas para a redução dos riscos e propostas de farmacovigilância para serem implementadas durante o ciclo de vida do medicamento^{5,13-15}.

Entretanto, apesar das evidências que tendem a resultar na melhora da padronização de medicamentos na Pediatria, há ainda poucas informações sobre a extensão do uso de medicamentos *off-label* em crianças hospitalizadas, dos tipos de medicamentos mais frequentemente prescritos e das características dos pacientes que recebem esses medicamentos^{16,17}.

A literatura relata que medicamentos *off-label* e não licenciados são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90%^{4,8,13,18-20}.

Estudos que abordam este tema são, predominantemente, originários de instituições localizadas em países desenvolvidos. No Brasil, essas pesquisas são bem menos frequentes e poucas são as que avaliam a prevalência de uso desses medicamentos em unidades de terapia intensiva¹⁸.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de uso de medicamentos não licenciados para crianças e o uso daqueles fora dos termos de sua licença (*off-label*), por causa de: idade/peso, dose/frequência, indicação e via de administração em crianças hospitalizadas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

MÉTODOS

Estudo transversal, realizado na UTI pediátrica de um hospital em Belo Horizonte, Brasil, no período de maio de 2008 a janeiro de 2009. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital (CAAE: 0010.0.191.000-08).

A população estudada foi constituída de todos os pacientes internados na UTI pediátrica que apresentaram prescrição de pelo menos um medicamento em cada um dos dias da avaliação, durante o período do estudo. Não foram considerados medicamentos, prescrições de soluções para reposição volêmica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados e oxigênio como em outro estudo¹⁸.

Para o cálculo amostral foi utilizado o *software* EpiInfo versão 6.04 com variação máxima aceitável de 5%, obtendo-se a amostra estimada de 73 pacientes. As análises estatísticas foram feitas no *software* R e as variáveis consideradas incluíram a idade dos pacientes, o sexo, o peso e todos os medicamentos prescritos, com as respectivas apresentações, doses, frequências, indicações e vias de administração.

O critério adotado, o de adequação na prescrição dos medicamentos, baseou-se em classificação de aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tendo como referência seu bulário eletrônico e o *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*, de 2009. Foi empregada a Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), 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.

Cada medicamento foi analisado como *off-label* ou não licenciado baseado na informação da licença do produto. Foram considerados não licenciados: a) contraindicados para crianças; b) preparações extemporâneas preparadas ou manufaturadas no hospital; c) medicamentos cujas segurança e eficácia na população pediátrica ainda não tivessem sido estabelecidas; d) não comercializados no Brasil. Na categoria *off-label*, foram considerados todos os medicamentos em que a prescrição mostrou discrepância entre a informação da licença do produto para indicação, idade (ou peso), dose (ou frequência) e via de administração. Alguns foram classificados por mais de uma razão.

A Figura 1 apresenta o fluxograma proposto neste estudo, para a análise e classificação dos itens de prescrição.

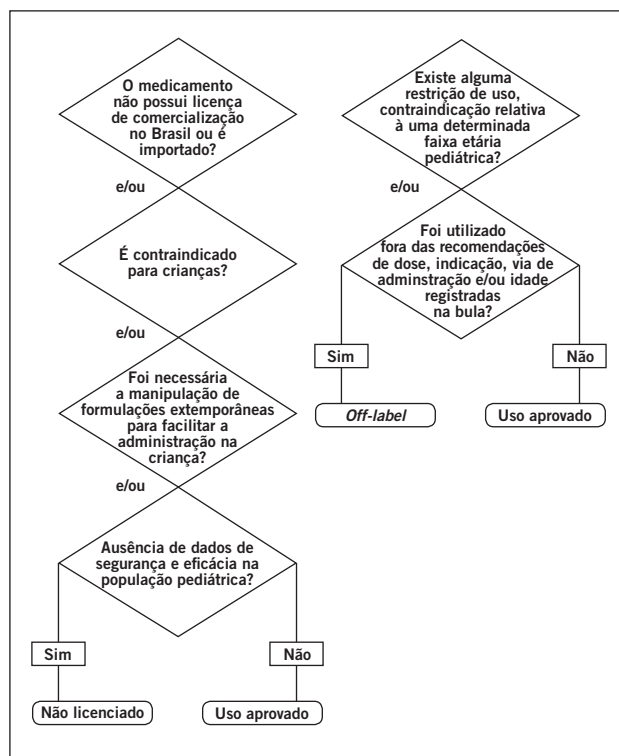


Figura 1 – Fluxograma representativo da análise e classificação dos itens de prescrição.

A prevalência foi definida como o número de indivíduos que receberam pelo menos uma prescrição de medicamento *off-label* e/ou não licenciado por 100 crianças hospitalizadas. A taxa de prevalência foi estratificada por idade e sexo. Foi usado o teste exato de Fisher para comparar a prevalência das prescrições entre o sexo e a idade, e considerados significantes os valores $p < 0,05$ para todas as análises estatísticas.

RESULTADOS

Foram registrados 1.054 itens de prescrição, envolvendo 117 medicamentos diferentes, com média de 14 itens por paciente.

Os dados do estudo foram baseados nas prescrições de 73 pacientes, correspondendo a 100% do cálculo amostral. A idade variou de zero a 16 anos, com mediana de 47,9 meses (equivalente a aproximadamente quatro anos), e a maioria (52%) foi do gênero feminino. Os motivos de internação mais frequentes foram doenças respiratórias (39%), neurológicas (16%) e gastrintestinais (12%).

Os grupos terapêuticos mais prescritos de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram os antibacterianos de uso sistêmico (20,3%), seguidos dos analgésicos (17%), psicodélicos (8,5%), antiasmáticos (6,3%) e antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência (5,5%).

Observou-se que, dos 1.054 itens de prescrição, 62,5% foram medicamentos de uso aprovado, 23,4% de uso *off-label*, 12,6% de uso não licenciado e 1,4% foram classificados por ambas as razões (*off-label* e não licenciados). Dos 73 pacientes, 86% receberam ao menos um medicamento de uso *off-label* e 67% ao menos um medicamento de uso não licenciado.

A Figura 2 ilustra a frequência dos 21 medicamentos com mais alto número de prescrições, considerando-se os de uso aprovado e os de uso *off-label* e não licenciado, com as razões da classificação. O medicamento mais frequentemente prescrito foi a dipirona sódica (73 vezes), que, em 35 casos (47,9%), foi prescrita de modo aprovado e em 38 episódios (52,1%) de modo *off-label*.

De acordo com as razões para a classificação de uso *off-label*, a mais frequente foi a dose, seguida da idade e via de administração. Para os não licenciados, a razão mais frequente foi “a segurança e eficácia ainda não foram estabelecidas”, seguida de medicamentos não comercializados no Brasil e medicamentos contraindicados para crianças.

Dentro do contexto da prescrição dos medicamentos por gênero, 51% das prescrições de *off-label* e não licenciados foram para o gênero feminino e 49% para o masculino.

A idade dos pacientes foi categorizada em três grupos, de acordo com as faixas etárias: de zero a dois anos incompletos, de dois a 12 anos e acima de 12 anos. A descrição e a comparação do contexto da prescrição dos medicamentos por idade são apresentadas na Tabela 1. Dentre todos os pacientes que receberam prescrições de pelo menos um medicamento *off-label*, 83,3% têm menos de dois anos.

Os grupos terapêuticos com maior número de prescrições de modo *off-label* de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram os analgésicos (33%) e os antibacterianos de uso sistêmico (25%). E os mais frequentemente prescritos de modo não licenciado foram os analgésicos e os antiácidos (29%), seguidos dos medicamentos para tratamento de úlcera péptica e flatulência (21%).

DISCUSSÃO

Em um hospital de Porto Alegre, 747 itens de prescrições foram analisados e verificada a prevalência de 49,5% para fármacos de uso *off-label* e de 10,5% para os não licenciados na UTI pediátrica¹⁸. Shah *et al.*, durante o período de um ano, demonstraram que aproximadamente 78% das crianças receberam ao menos um fármaco *off-label*, elevando-se, com isso, os gastos com medicamentos nos hospitais americanos¹⁶. Em um hospital suíço, foram registradas prevalências de 25% de medicamentos de uso *off-label* e 24% de não licenciados, baseados na análise de 483 prescrições⁸. O presente estudo avaliou 1.054 itens de prescrições e demonstrou a prevalência de 23,4% e 12,6% para medicamentos de uso *off-label* e não licenciados, respectivamente.

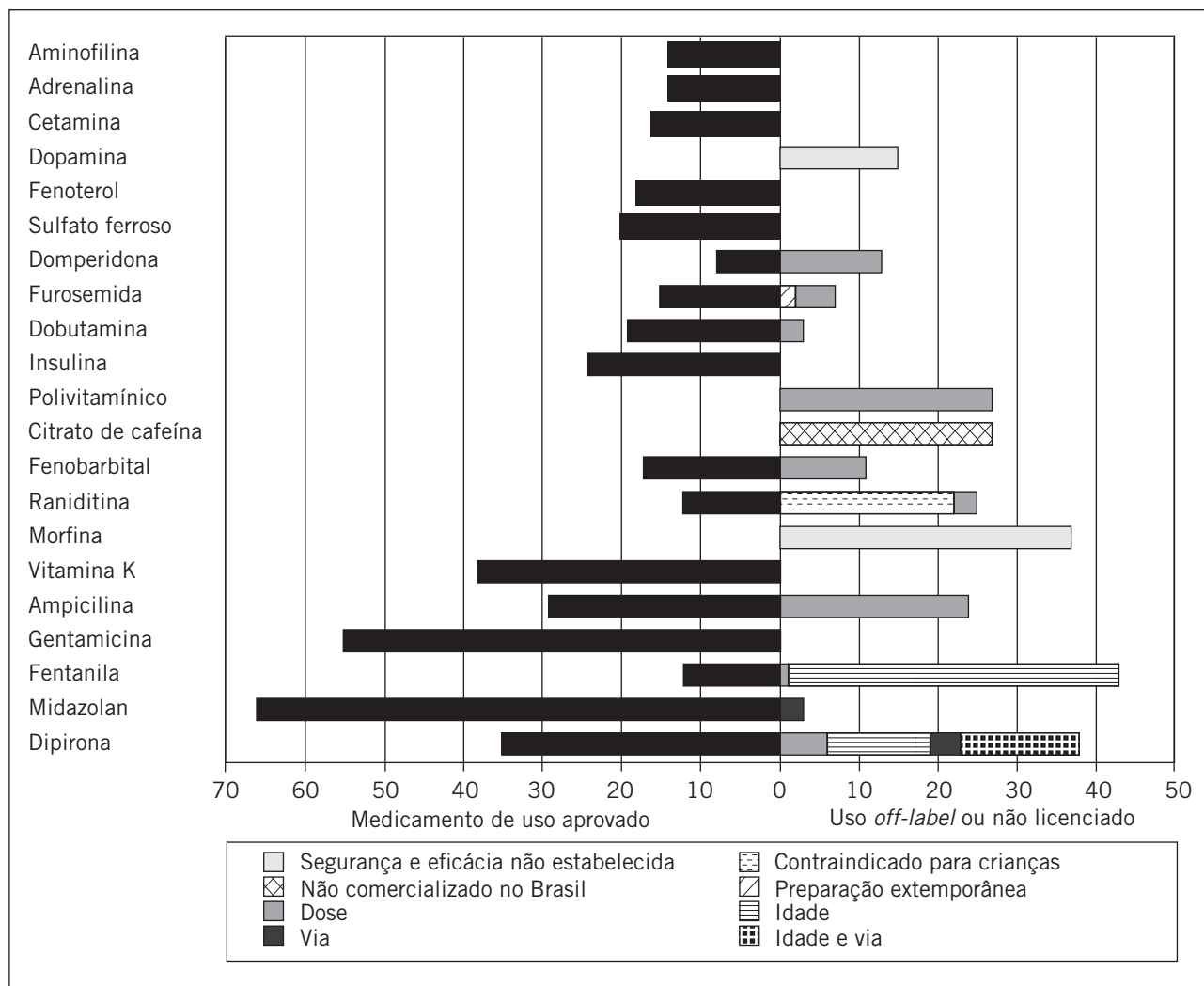


Figura 2 – Medicamentos mais prescritos por classificação (aprovados e off-label ou não licenciados) e as respectivas razões.

Tabela 1 – Descrição da situação da prescrição do medicamento por faixa etária

Situação	Idade (anos)						Valor-p
	0 - < 2		2-12		Acima de 12		
	n	%	n	%	n	%	
Aprovados	1	20,0	1	20,0	3	60,0	< 0,001*
Apenas off-label	15	83,3	3	16,7	0	0,0	
Apenas não licenciados	0	0,0	3	60,0	2	40,0	
Off-label e não licenciados	30	66,6	8	17,8	7	15,6	

*Teste exato de Fisher.

Pode-se considerar que, com o objetivo de evitar procedimentos desnecessários e abreviar o tempo de internação, essa prática é comum em ambiente de UTI pediátrica, tendo em vista a gravidade clínica dos pacientes, embora não tenha sido encontrada relação de prevalência desses medicamentos com a gravidade da doença em um estudo realizado no Brasil¹⁸.

Existe uma variação muito ampla nas informações quanto à dose/frequência indicadas para cada subgrupo populacional pediátrico, ressaltando a necessidade de consenso entre os países²¹⁻²³. Entre alguns exemplos, estão o fenoterol, que não é licenciado no Reino Unido, e, no Brasil, é autorizado para crianças acima de dois anos no tratamento da asma; e a dipirona sódica, não aprovada pela

FDA devido aos casos graves de agranulocitose ocorridos na década de 1970, mas amplamente utilizada e licenciada no Brasil e em outras partes do mundo^{11,13,17}. Mesmo com as diferenças de um país para outro, quando comparados com estudos utilizando outro método, os resultados encontrados foram semelhantes.

Além disso, há diferenças entre as formas farmacêuticas e as doses disponíveis comercialmente, como é o caso do paracetamol na forma injetável, não disponível no Brasil, e da hidroclorotiazida, captopril e lorazepam, não disponíveis em baixas doses ou em formas farmacêuticas orais líquidas^{22,24}.

As preparações extemporâneas, no presente trabalho, não tiveram alta prevalência (2%), mas, em 100% dos casos em que os medicamentos foram prescritos (hidroclorotiazida, captopril, lorazepam), preparações extemporâneas foram realizadas a partir de cápsulas ou comprimidos, devido à dificuldade ou incapacidade de deglutição dos pacientes e necessidade de doses mais baixas. O captopril, por exemplo, é utilizado para o tratamento de insuficiência cardíaca em crianças e licenciado apenas sob a forma farmacêutica de comprimido, o que deixa a prescrição sem alternativas mais adequadas^{22,24}.

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^{22,23,25,26}.

Somente produzirão medicamentos eficazes e seguros as farmácias hospitalares que contarem com uma infraestrutura do controle de qualidade adequada e com profissionais qualificados para a realização de ensaios em tempo hábil para atender a urgência da terapia clínica na UTI^{25,26}.

No presente estudo, a maior prevalência de prescrição de medicamentos *off-label* ocorreu em razão da dose, principalmente entre o grupo dos antibacterianos e dos analgésicos, da mesma forma que em outros trabalhos^{6,17,18,19}.

A ampicilina sódica, um antibiótico beta-lactâmico semissintético derivado das penicilinas, com amplo espectro de ação, foi administrada em dose mais alta que a licenciada (25 a 50 mg/kg/dia, em doses iguais, a cada seis a oito horas; prescritos 150 mg/kg). Isso nem sempre é apropriado, visto que a ampicilina sódica é frequentemente prescrita para crianças com pneumonias graves, em que são recomendadas doses mais altas, além da indicação em meningites bacterianas, quando níveis séricos mais elevados são necessários^{6,27}.

A dipirona sódica, ao contrário, foi administrada em alguns casos em doses inferiores em comparação com as da licença do produto (crianças de 16 a 23 Kg, 0,3-0,8 mL i.v; prescrito 0,1 mL). Isso pode levar ao não controle de analgesia e febre no paciente. Houve também casos em que

a dipirona sódica intravenosa foi prescrita para crianças abaixo de um ano de idade. Segundo sua licença, caso a administração parenteral seja considerada em crianças entre três e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular. Deve-se considerar, ainda, que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas²⁸.

Quanto aos não licenciados, a prevalência mais alta ocorreu em relação à “segurança e eficácia ainda não estabelecidas”, constante nas bulas dos medicamentos, sendo o sulfato de morfina, fármaco que atua no sistema nervoso, o que tem maior número de prescrições dentro desse critério, da mesma forma que é encontrada por outros autores^{8,14,17}. Isso salienta a necessidade de ensaios clínicos envolvendo crianças, principalmente em medicamentos de uso frequente na rotina hospitalar, e que já estão há muito tempo em utilização, a fim de garantir que as prescrições sejam baseadas em evidências de segurança e eficácia, bem como aumento na disponibilidade de formas farmacêuticas mais flexíveis e adequadas à faixa etária^{6,9,17,23}.

O cloridrato de ranitidina, fármaco indicado para o tratamento de refluxo gastroesofágico em crianças, é um antagonista do receptor histamínico H2, dotado de alta seletividade e rápido início de ação, que inibe a secreção basal e estimulada de ácido, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e pepsina da secreção, e está disponível comercialmente na forma injetável, comprimidos e xarope²⁸. A forma injetável foi prescrita, nesta pesquisa, para crianças de um ano, porém, para estas, apenas a forma xarope não possui contraindicação relativa à faixa etária.

Em um estudo realizado na Itália, o citrato de cafeína, fármaco usado no tratamento da apneia em prematuros, não possui licença no país, e portanto entre os não licenciados foi um dos medicamentos utilizados com maior frequência, assim como no presente estudo, já que no Brasil é comercializado apenas em associação com analgésicos, não possuindo licença como monofármaco^{19,22}. Isso reforça a necessidade de apresentações farmacêuticas, no mercado brasileiro, principalmente de medicamentos frequentemente utilizados na rotina hospitalar. No Brasil, o fármaco licenciado para o tratamento de apneia neonatal é a aminofilina, embora apresentações com doses mais baixas, para administração segura em neonatos, principalmente aqueles com baixo peso, e também para evitar desperdícios, não estejam disponíveis^{6,22}. O citrato de cafeína possui menor toxicidade e é licenciado nos Estados Unidos e em outros países¹⁶.

Alguns medicamentos, sob a ótica do ambiente de UTI, apresentam pouca relevância terapêutica, mas, se levarmos em consideração a gravidade da doença, a maior exposição aos medicamentos, especialmente dos recém-nascidos, na época de maior desenvolvimento e imaturidade dos órgãos, tal fato os tornam mais vulneráveis às reações adversas, aumentando os riscos de sequelas, bem como a necessidade de outras intervenções durante ou após o tratamento^{5,9,19}.

Em relação ao gênero dos pacientes, não foi encontrada diferença com significância estatística (valor- $p = 1,000^1$), o que indica que o gênero do paciente não está associado à prescrição de medicamentos *off-label* ou não licenciados. Considerando a faixa etária, observou-se associação entre a situação da prescrição e a idade do paciente ($p < 0,001$), havendo alta prevalência de medicamentos *off-label* em crianças com até dois anos de idade, semelhante à de outros estudos, nos quais os autores ressaltam alta prevalência de uso desses medicamentos principalmente em neonatos, possivelmente devido à carência de formulações adequadas e à falta de alternativas que melhor atendam às necessidades dessa faixa etária^{18,19}.

Os dados do estudo foram obtidos a partir dos prontuários médicos dos pacientes, o que constitui uma das principais limitações da presente pesquisa. As dificuldades incluíram rasuras nas prescrições, falta de dados no histórico da doença e dados incompletos na medicação do paciente.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente trabalho 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.

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. Os medicamentos citados são de amplo uso e com eficácia terapêutica comprovada, embora tenham algumas limitações, principalmente em menores de dois anos, os quais foram os mais expostos.

REFERÊNCIAS

- Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatr Nurs*. 2007;33(1):64-70.
- Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(3):249-58.
- Wertheimer A. Off-label prescribing of drugs for children. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):46-8.
- Lass J, Käär R, Jögi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(2):1263-71.
- Pandolfini C, Bonati M. European paediatric research and children's therapeutic needs. A trial review. *Acta Paediatr*. 2008;97(9):1232-37.
- Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Giroto S, Sturkenboom M, Baraldi E. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):544-9.
- Naubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P *et al*. Defining Off-Label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58(5-6):316-22.
- Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M *et al*. Unlicensed and off label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136:218-22.
- Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):125-31.
- Naubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W *et al*. The impact of unlicensed and off label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13):1059-67.
- 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):703-18.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J *et al*. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007; 25(1):9.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:552-8.
- Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277-87.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. Promover la Seguridad de los medicamentos para Niños. 2007. [citado 6 nov 2009]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf.
- Shah S, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr *et al*. Off label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;61(3):282-90.
- Santos DB, Clavenna A, Bonatti M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1111-8.
- Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr*. 2003;79(5):397-402.
- Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B *et al*. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci*. 2007;29(4):361-7.
- Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-Label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008;30(5):497-502.
- Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(2):115-22.
- Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr*. 2009;85(3):229-35.
- Meiners, MMMA. Bergsten-mendes, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47(4):332-7.
- Verbete. In: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 38ª ed. São Paulo: Publicações Científicas; 2009/2010.
- Nahata MC, Allen LV Jr. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008; 30(11):2112-9.
- Kairuz T, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the "off-label" use of medicines. *Curr Drug Saf*. 2007;2(1):89-95
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em Pediatria. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(Supl 1):S31-50.
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário. [citado 15 jun 2009] Brasília (DF); 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/index.htm>.