

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma
análise observacional e retrospectiva**

Anna Paula de Sá Borges

Ribeirão Preto
2012

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma
análise observacional e retrospectiva**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientada: Anna Paula de Sá Borges

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo Régis
Leira Pereira

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 21/12/2012. A versão original encontra-se na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2012

RESUMO

BORGES, A. P. S. **Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva.** 2012. 109 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Aproximadamente apenas um terço dos medicamentos utilizados em crianças tem sido estudado de forma adequada e apresentam informações sobre eficácia e segurança do produto. Este fato se deve a dificuldade de realização de ensaios clínicos na população pediátrica tornando-a mais propensa a erros de medicação, predominantemente devido à necessidade de prescrições de apresentações farmacêuticas não aprovadas e não indicadas para uso pela indústria e agência de fiscalização sanitária. Dessa forma, uma ferramenta importante que pode ser utilizada para análise do uso de medicamentos nesta população compreende os estudos da utilização de medicamentos. O presente estudo analisou as prescrições medicamentosas realizadas para crianças hospitalizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, com a finalidade de estabelecer o perfil de utilização de medicamentos de acordo com os critérios de aprovação e indicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da Food and Drugs Administration (FDA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do respectivo hospital, e classificado como transversal, retrospectivo e observacional. Através do banco de dados informatizado, foram analisadas todas as prescrições medicamentosas a crianças menores de 12 anos no período compreendido entre 01/08/2008 a 31/07/2009. A população pediátrica foi dividida em subgrupos de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. As apresentações farmacêuticas foram classificadas de acordo com o primeiro nível do sistema *Anatomical Therapeutic Chemistry* e, por conseguinte, foi realizada a classificação de uso das mesmas em: licenciado, não licenciado – registro, indicado, não indicado, não licenciado – dispersão e licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA. Durante o período analisado, foram identificados 6948 pacientes, 56,7% do sexo masculino, média de idade 3,1 ($\pm 3,5$) anos, média de internação 17,5 ($\pm 29,8$) dias, 1120 causas de internação e 79 unidades de atendimento. A causa de internação mais frequente esteve relacionada ao nascimento no hospital, sendo dessa forma, o centro obstétrico a unidade mais requisitada para hospitalização. Das 617 apresentações farmacêuticas identificadas, 17,6% foram referentes aos agentes infecciosos de uso sistêmico. A média de apresentações farmacêuticas por paciente foi de 6,1. Em relação ao uso não licenciado – registro 1,1% e 14,9% das apresentações farmacêuticas assim foram classificadas de acordo com a análise da ANVISA e FDA, respectivamente. O uso não indicado esteve presente em 36,5% e 37,3% de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente. Dessa forma, este trabalho ressalta a necessidade em se estabelecer um consenso sobre a classificação de uso dos medicamentos na população pediátrica entre os países, além de enfatizar a necessidade de aumentar a realização ensaios clínicos nesta população, uma vez que houve um elevado número de apresentações farmacêuticas com informações de uso apenas na população adulta sendo utilizadas em crianças.

Palavras chaves: Criança, uso não licenciado, uso não indicado, farmacoepidemiologia, ANVISA, FDA.

1. INTRODUÇÃO

1.1 História da criança

A definição da palavra infância, oriunda do latim *Infantia*, significa incapacidade de falar. Considerava-se que crianças antes dos sete anos de idade, não tinham condições de falar, de expressar seus pensamentos e sentimentos. Desde a sua gênese, a palavra infância carregava consigo o estigma da incapacidade, da incompletude perante os mais experientes, conferindo-lhes uma condição subalterna diante dos adultos, um ser anônimo, sem espaço na sociedade (CORDEIRO; COELHO, 2007).

Antes do século XII as crianças eram vistas como seres incompletos e incapazes, viviam misturados com os adultos sem qualquer cuidado e atenção especial. Devido a isso, a infância permaneceu no anonimato até o final deste século, e isto pôde ser retratado através dos pintores e miniaturistas dessa época os quais apresentavam as crianças como adultos de tamanho reduzido, demonstrando a posição que ocupava na sociedade em geral (BADINTER, 1985).

A partir do final do século XVI aconteceram alguns progressos no modo de ver a criança. A nova visão de infância e algumas descobertas científicas eram privilégios de famílias com posses. Entretanto, o que mudou não foi à afeição pelas crianças, e sim um acompanhamento das famílias nas transformações que ocorriam na sociedade. Esse novo sentimento está relacionado a duas atitudes contraditórias: uma considera a criança ingênua, inocente e graciosa, e a outra se refere à criança como um ser imperfeito e incompleto, que necessita de moralização e educação. (KRAMER, 1987).

A construção do sentimento de infância começa a melhorar apenas nos séculos XIX e XX, e está relacionado ao desenvolvimento das ciências humanas e a consolidação do capitalismo (HEYWOOD, 2004). Nessa perspectiva, houve uma significativa mudança no que diz respeito à concepção da infância, na qual a criança passou a ser o centro das atenções, necessitando de cuidados e proteção da família (SANTOS, 2007).

Dessa forma, ocorreram nas sociedades diversas alterações sócio-culturais como a produção de vestimentas específicas da infância, brinquedos infantis, dentre

outras, as quais ocasionaram algumas melhorias fundamentadas nas necessidades de ver a criança como um ser singular. Com isso, a criança passa a ser reconhecida como indivíduo único, portador de necessidades e capacidades próprias. Em adição, ocorre também modificações quanto à assistência a sua saúde, dentre as quais se encontram a criação da pediatria como especialidade da medicina, e os estudos referentes à utilização de medicamentos específicos para esta população (GAÍVA; PAIÃO, 1999).

1.2 Medicamentos e crianças

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento corresponde a: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2012a). Define-se como prescrição médica o ato de selecionar o(s) medicamento(s) a ser(em) consumido(s) pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica, a qual pode conter mais de um medicamento prescrito (BRASIL, 1998a).

A frase “órfãs terapêuticas” foi usada para descrever as crianças em 1963 por Harry Shirkey (SHIRKEY, 1999). Aproximadamente 40 anos depois apenas um terço dos medicamentos utilizados em crianças tem sido estudado de forma adequada e apresentam informações sobre o uso na bula do produto (ROBERTS, et al, 2003; UNITED STATES - FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (US-FDA)).

Turner et al. (1998) e Conroy, McInty e Choonara (1999), mostraram que 60,0% a 90,0% dos medicamentos utilizados em crianças são prescritos baseando-se apenas na prática médica, adaptando as doses dos adultos para crianças, o que pode elevar o risco de toxicidade.

Um estudo de revisão realizado em doze países distintos, a maioria localizados na Europa, demonstrou que de 36,0% a 100,0% das crianças hospitalizadas receberam pelo menos uma prescrição de medicamentos sem especificações de uso (LINDELL-OSUAGWU et al., 2009).

O controle da segurança de uso de medicamentos em crianças é de suma importância, uma vez que durante o desenvolvimento clínico dos medicamentos, apenas dados limitados sobre este aspecto são gerados através de ensaios clínicos. Além disso, os estudos de pré-comercialização, geralmente não são conduzidos em populações pediátricas, gestantes e geriátricas devido a questões éticas, logísticas e financeiras (WILSON, 1999).

Em adição, a dificuldade de realização de ensaios clínicos nesta população também está relacionada à falta de informações relevantes da terapêutica em crianças, particularmente referente à elucidação plena dos dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e farmacoepidemiológicos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS' COMMITTEE ON DRUGS, 2002; KEARNS et al., 2003).

De acordo com Salazar (2003) e Brassica (2008) as dificuldades para a condução de ensaios clínicos em população pediátrica estão diretamente relacionadas a:

- Necessidade de um diálogo cuidadoso entre o investigador, a criança e seus responsáveis;
- Dificuldade de inclusão de sujeitos na pesquisa;
- Complexidade de estratificação do indivíduo pediátrico dentro das categorias prematuros, neonatos, lactantes, criança e adolescente;
- Necessidade de realocação dos indivíduos dentro das categorias no decorrer do estudo;
- Retorno financeiro limitado para a indústria, uma vez que a população pediátrica é menor em relação ao número de indivíduos quando comparada a população adulta;
- Custos das tarifas adicionais para aprovação de novas indicações;
- Complexidade da realização de ensaios que devem ser conduzidos em hospitais pediátricos na presença de equipes com experiência em pediatria.

Como mencionado, a história da medicina pediátrica é repleta de experiências desastrosas, e está associada à morbidade, mortalidade e deficiência crônica nesta população (WARD et al., 2006). Em geral, 9,0% das crianças hospitalizadas apresentam reações adversas à terapia medicamentosa, e até 4,0% das admissões

hospitalares de crianças ocorrem em conseqüências da utilização inadequada de medicamentos (GONZALES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; IMPICCIATORE et al., 2001). Estudos realizados em unidades de terapia intensiva neonatais mostraram que 11,0% a 30,0% das experiências relacionadas ao uso de medicamentos apresentaram casos de toxicidade (BANNER, 1986; BONATI et al., 1990).

Tabela 1: Principais reações adversas ocorridas em pacientes pediátricos descritos por Choonara e Rieder (2002).

Ano	Medicamento	Classificação do Grupo	Reação Adversa	Mecanismo
1886	Corante de anilina	Recém nascido	Metahemoglobina	Absorção percutânea
1956	Sulfonamidas	Recém nascido	Kernicterus	Bilirrubina não conjugada
1959	Clorafenicol	Recém nascido	Síndrome do bebê cinzento	Imparidade do metabolismo
1979	Valproato de sódio	< 3 anos	Falência hepática	Metabolização anormal
1980	Salicilato	Criança	Síndrome de Reyes	Desconhecido
1990	Propofol	Criança	Acidose metabólica	Desconhecido
1996	Lamotrigina	Criança	Reação na pele	Desconhecido

Em adição, a população pediátrica constitui um grupo de riscos de erros de medicação, predominantemente devido à necessidade dos cálculos de doses, os quais se baseiam no peso do paciente, idade, área de superfície corporal e condição clínica (WONG et al., 2004; GHALEB; WONG, 2006). Dessa forma, a ausência de informação sobre o uso dos medicamentos pode resultar em relutância dos médicos quanto a sua prescrição ou ainda ocasionar tratamento farmacológico inadequado nesta população (STAFFORD, 2008).

Em geral, pediatras, clínicos gerais, entre outros profissionais médicos, provêm tratamento farmacológico com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações (MARCOVITCH, 2005). Dessa forma, esses profissionais devem considerar as características fisiológicas da criança de acordo com o período de desenvolvimento e em especial os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos, tais como absorção, distribuição,

metabolização e eliminação, os quais podem sofrer grandes variações nesta população (BARTELINK et al., 2006).

1.3 Classificação pediátrica e os aspectos farmacocinéticos em crianças de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento

1.3.1 Classificação pediátrica

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization (WHO), 2007), a população pediátrica representa um espectro fisiológico distinto em relação aos adultos, que estende desde os prematuros aos adolescentes, seguindo a classificação:

- Prematuros (< que 37 semanas de gestação)
- Recém Nascido (0 a 28 dias)
- Lactantes (> 28 dias a 23 meses)
- Crianças (2 a 11 anos)
- Adolescentes (12 a 16 ou 12 a 18 anos, dependendo da maioridade estabelecida em cada país, sendo que esta no Brasil é de 18 anos).

As características fisiológicas das crianças são distintas de acordo com o período de desenvolvimento de modo não gradual ou previsível, ocasionando mudança na funcionalidade de cada órgão, principalmente na primeira década de vida. Entretanto, a utilização de medicamentos nesta população é frequentemente baseada em extrapolações de doses ou em modificações das formulações de adultos, ignorando as diferenças fisiológicas entre ambos, o que pode aumentar o risco de reações adversas e eficácia não comprovada (CHRISTENSEN et al., 1999, WILSON, 1999).

1.3.2 Aspectos farmacocinéticos em crianças

1.3.2.1 Absorção

As alterações importantes no desenvolvimento do trato gastrointestinal pode afetar a absorção oral dos medicamentos administrados por esta via, principalmente no recém-nascido, lactentes e crianças com idade inferior a três anos. Estas

alterações referem-se a acidez gástrica, ao tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal, a área de superfície intestinal, a metabolização enzimática gastrointestinal e aos transportadores da secreção de ácidos biliares e a lipase pancreática, a colonização e recirculação de bactérias no intestino, além da dieta nas diferentes idades (WHO, 2007).

O recém-nascido apresenta reduzida secreção de ácido gástrico, sendo que o pH do estômago alcança os valores do indivíduo adulto ao longo dos dois primeiros anos de vida. O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção (KEARNS, et al., 2003; WHO, 2007).

O tempo de esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de seis a oito horas no primeiro ou segundo dia de vida, dessa forma, os fármacos absorvidos primariamente no estômago serão favorecidos, em contrapartida, aqueles absorvidos no intestino delgado podem ser prejudicados. O esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos, apenas a partir dos primeiros seis a oito meses de vida (BARTELINK et al., 2006). Em recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e lento, ocorrendo aumento do tempo de absorção. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade gastrintestinal (ALCORN; MCNAMARA, 2003) e esta se desenvolve durante a primeira infância (KEARNS et al., 2003).

A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo na absorção intestinal de fármacos (BARTELINK et al., 2006). A deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções ocorre rapidamente no período pós-natal (ALCORN; MACNAMARA, 2003).

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos (BARTELINK et al., 2006). A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta em prematuros na presença de estrato córneo menos espesso (KEARNS et al., 2003).

Quanto à absorção retal, esta é pouco acentuada devido ao maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos pré-maturos, recém-nascidos e lactentes, podendo ocasionar a expulsão de formas farmacêuticas, diminuindo efetivamente a absorção. Em adição, vale salientar que o pH deste local é mais alcalino na maioria das crianças (KEARNS et al., 2003; BARTELINK et al., 2006).

1.3.2.2 Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente da idade e composição corpórea. Como a maioria dos fármacos se distribui através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração destas moléculas no seu sítio ativo, sendo esta variável mais importante nos compostos hidrossolúveis (KATZUNG, 2005).

A distribuição de fármacos com elevada ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por alterações em sua concentração. No recém-nascido o nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, a albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e o aumento de bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres, o que ocasiona aumento do efeito terapêutico e eliminação do mesmo (KEARNS et al., 2003).

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quatro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura, o que pode comprometer diretamente a distribuição dos medicamentos lipossolúveis. A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita, conseqüentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central (SILVA, 2006). Em adição, existe uma maior preocupação com a susceptibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, dentre eles os analgésicos (SIMONS; TIBBOEL, 2006).

1.3.2.3 Biotransformação

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança. Algumas enzimas, como as isoformas do citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2C e CYP3A4 são expressas tardiamente no desenvolvimento neonatal. Em adição, a concentração de hepatócitos corresponde a menos de 20% quando comparada a dos adultos, podendo a imaturidade hepática acarretar acúmulo de fármacos.

Entretanto, para alguns fármacos, as crianças apresentam maior capacidade metabólica quando comparada aos adultos o que pode ocasionar aumento na síntese de metabólitos tóxicos (JOHNSON, 2003). Para a determinação da posologia nesta população especial deve-se considerar a maturação das enzimas hepáticas, do fluxo sanguíneo, dos sistemas de transporte e a capacidade funcional do fígado (BARTELINK et al., 2006).

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Níveis reduzidos de atividade enzimática (CYP3A4) foram observados em crianças até três meses após o nascimento, porém, quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até os três anos de idade (KEARNS et al., 2003).

1.3.2.4 Eliminação

A maturação da função renal inicia-se durante a organogênese fetal e se completa após o primeiro ano de vida. Dessa forma, as crianças ao nascerem apresentam mecanismos comprometidos de depuração renal (KEARNS et al., 2003; ALCORN; MCNAMARA, 2003). Nas duas primeiras semanas de vida a taxa de filtração glomerular aumenta devido a um maior fluxo sanguíneo renal (BARTELINK et al., 2006). Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores reduzidos do pH da urina, em relação a dos adultos, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos (ALCORN; MCNAMARA, 2003).

1.4 Tratamento medicamentoso em crianças na atualidade

Atualmente, vários medicamentos não são apropriadamente testados em crianças, e não estão disponíveis na forma farmacêutica adequada para uso nesta população, sendo utilizados fora das especificações de uso estabelecidas pela indústria farmacêutica e agência de fiscalização sanitária nacional. De acordo com a literatura o uso desses medicamentos é classificado em: uso não licenciado (Unlicensed) e uso não indicado (Off-label) (CONROY et al., 2000; 't JONG et al., 2002; DELL' AERA et al., 2007; SHAH et al., 2007).

O termo não licenciado geralmente refere-se àqueles medicamentos que apresentam modificação da forma farmacêutica aprovada para uso (ex. dispersões), formulação farmacêutica modificada sob uma licença de fabrico especial, novos medicamentos disponíveis sob uma licença de fabrico especial, compostos químicos utilizados como medicamentos, medicamentos utilizados antes da aprovação de uso ou importados. O termo não indicado comumente é considerado o uso dos medicamentos fora dos termos de aprovação de uso do produto, sendo referente à indicação, dose, idade, via de administração, contra-indicação e formulação (CONROY; McINTYRE; CHOONARA, 1999; CONROY, et al., 2000; CRAIG, HENDERSON, MAGEE, 2001; PANDOLFINI et al., 2002; CONROY; NEWMAN; GUDKA, 2003; DICK, et al., 2003; NEUBERT et al., 2004).

De acordo com a ANVISA o uso não indicado compreende a prescrição do medicamento fora das especificações de uso estabelecidas pela indústria farmacêutica e aprovadas pela agência de fiscalização sanitária, ou seja, não constam informações de aprovação de uso na bula do produto (ANVISA, 2005a).

Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem ampliar o uso de medicamento para outra faixa etária, fase distinta da doença pra qual foi aprovada, ou até mesmo outra enfermidade. Uma vez comercializado o medicamento e não aprovadas as novas indicações, é possível que o médico queira prescrevê-lo, caracterizando dessa forma, o uso não indicado. Este tipo de prescrição é realizado por conta e risco deste profissional e pode caracterizar um erro médico, mas na maioria das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado pela agência de fiscalização sanitária (ANVISA, 2005a).

Em suma, as definições de uso não licenciado e não indicado de medicamentos encontrados na literatura apresentam várias similaridades, contudo algumas diferenças cruciais, como por exemplo, a alteração na via de administração para alguns autores é considerada uso não licenciado ('t Jong et al., 2001; 't JONG, et al., 2002), para outros, uso não indicado (CONROY et al., 2000; CARVALHO et al., 2003; HELMS et al., 2005). Em adição, SANTOS et al. (2008) definiram medicamentos contra-indicados para uso em crianças como aqueles de uso não licenciado.

Diante da ausência de uma definição comum entre os termos não licenciados e não indicados, torna-se difícil a comparação dos resultados obtidos em estudos de utilização de medicamentos entre os países. Sendo assim, Neubert et al. (2008), realizaram uma pesquisa denominada "Delphi Survey" para obter uma definição comum dos termos. Nesta pesquisa foi definido como uso não licenciado – uso de medicamento que não recebeu autorização de comercialização na Europa tanto para uso adulto ou pediátrico, e uso não indicado – uso do medicamento comercializado, porém, prescrito fora dos termos de licença referentes à: indicação, idade, dose, forma farmacêutica e via de administração.

1.5 Regulamentações dos medicamentos utilizados em crianças

1.5.1 Food and Drugs Administration (FDA)

A FDA corresponde à agência de proteção integral ao consumidor mais antiga do governo federal dos Estados Unidos. Suas origens referem-se à realização de análises químicas em produtos agrícolas em 1848. No início do século XX vários soldados americanos vieram a óbito devido a adulteração da quinina, além disso muitas crianças foram expostas a alimentos contaminados originando casos de intoxicações. Devido a isto, as funções de regulamentação de alimentos e medicamentos neste país iniciaram-se em 1906 através da criação da lei *Pure Food and Drugs act*, que proibia o comércio interestadual de alimentos e medicamentos mal rotulados e adulterados (US-FDA).

Entretanto, em meados do mesmo século, aproximadamente 100 crianças faleceram devido ao elixir de sulfonamida. Os resultados negativos à farmacoterapia na população pediátrica originaram mudanças na regulamentação dos medicamentos, tais como a exigência de condução de estudos de toxicidade antes da comercialização ou distribuição dos medicamentos (BLUMER, 1999; WOO, 2004).

Contudo, apenas após o episódio da teratogenicidade da talidomida em 1960, regulamentações mais rígidas sobre o teste de medicamentos entrou em vigor, tais como o requerimento de testes pré-clínicos conduzidos in-vitro e em animais (Fase 1 – medicamentos são testados para estabelecer segurança e parâmetros farmacocinéticos; Fase 2 – os medicamentos são testados para analisar a eficácia terapêutica e dose; Fase 3 – estudos clínicos para garantir eficácia e segurança), e os testes clínicos em humanos (BLUMER, 1999; WOO, 2004). Embora se acreditasse que essas regulamentações aumentariam o acesso às informações dos medicamentos em relação às especificações de uso na população pediátrica, isso não aconteceu.

Dessa forma, a FDA introduziu medidas para ampliar o conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças e alterar a rotulagem propiciando melhores informações sobre a dose adequada na prescrição, utilização e segurança dos medicamentos. Dentre estas medidas encontram-se a introdução e a definição de uma faixa etária pediátrica descrita na seção da literatura em 1979, denominada *Pediatric rule* da FDA. Esta regra entrou em vigor em abril de 1991, e orientou a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento de medicamentos passíveis de ser utilizados em crianças a estudá-los na população pediátrica, de modo a tornar acessível informações sobre efetividade, eficácia e segurança dos mesmos, e assim permitir indicação pediátrica adequada (DUARTE; FONSECA, 2008).

Além da medida adotada acima, em 1994 a FDA permitiu, em alguns casos isolados, que os dados referentes à eficácia dos medicamentos em adultos fossem utilizados em crianças, desde que o curso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes em adultos e crianças. Contudo, o mesmo não se aplica à avaliação da segurança dos medicamentos para crianças,

uma vez que estes poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população (US-FDA, 1994).

Outra medida importante direcionado ao processo de desenvolvimento de medicamentos pediátrico é a *Pediatric Exclusivity Provision*, uma lei que garante à indústria farmacêutica que desenvolve medicamentos específicos para uso em crianças, proteção de patente adicional de seis meses. Com a publicação da legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, a lei foi estendida aos medicamentos não protegidos por patente e para aqueles em que não existe interesse da indústria farmacêutica em realizar ensaios em pediatria (US-FDA, 1997, 2001; ROBERTS et al., 2003).

Esta legislação tem permitido aumento na realização dos ensaios clínicos em crianças, de forma a obter informações que sustentem as indicações terapêuticas, combatendo o uso de medicamentos não licenciados e não indicados. Além disso, um dos objetivos alcançados foi a melhora da informação sobre o uso de medicamentos pediátricos protegidos e não protegidos por patente. No entanto, menos da metade dos estudos pediátricos submetidos à FDA, entre 1998 e 2004, para obtenção da *Pediatric Exclusivity Provision* foram publicados em revistas científicas biomédicas (BENJAMIM et al., 2006). Este fato dificulta o acesso da equipe de saúde às novas informações obtidas para população pediátrica em produtos antes aprovados apenas para uso adulto.

Outro estudo avaliou a eficácia das estratégias regulamentares na estimulação da investigação em pediatria, considerando todos os medicamentos com a *Pediatric Exclusivity Provision* entre 1998 e 2006, e concluiu que a distribuição por áreas terapêuticas mimetiza fielmente a disponibilização dos medicamentos no mercado para adultos. Desta forma, os autores sugerem que os medicamentos em regime de *Pediatric Exclusivity Provision*, com benefícios de exclusividade de mercado, não são aqueles mais utilizados em pediatria (BOOTS et al., 2007).

1.5.2 European Medicines Agency

As iniciativas na Europa, para melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos para crianças foram iniciadas há mais de uma década, sendo chamada de *European Paediatric Initiative*. Em 1997, a *European Medicines Agency* (EMA) organizou uma mesa redonda para discutir a necessidade de melhorar as informações e o conhecimento europeu em relação aos medicamentos utilizados em crianças, e concluíram que havia necessidade de suporte legislativo para conceder incentivos à pesquisa (EMA, 2007).

Em novembro de 2001, o Comitê Farmacêutico da Comissão da Europa discutiu a problemática dos medicamentos pediátricos, levando à gênese do documento de consulta *Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products* (REFLECTION..., 2002). Este documento constitui o primeiro passo da Comissão da Europa, na resolução da situação insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos.

O Regulamento Europeu relativo a medicamentos para uso pediátrico obteve o acordo final do Parlamento Europeu no dia 1º de junho de 2006, celebrado como o Dia Mundial da Criança. A Comissão da Europa reconheceu que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças deveria ser encorajada e enquadrada em termos legislativos. Desta forma, foi aprovado em dezembro deste mesmo ano o *Medicinal Products for paediatric uses* (COMISSÃO EUROPÉIA (CE), 2006).

O objetivo desta legislação é melhorar a segurança do uso de medicamentos em crianças na Europa, através da garantia de que estes sejam objeto de investigação de elevada qualidade, com intuito de obter informações sobre o uso na população pediátrica (DUARTE; FONSECA, 2008). Com esta medida regulamentar espera-se que as crianças na Europa passem a ter um acesso mais seguro às inovações terapêuticas, e também que sejam tratadas com medicamentos mais eficazes.

Embora existam evidências que tendem a resultar na melhora da padronização dos medicamentos na população pediátrica, as informações referentes

à extensão do uso não licenciado e não indicado ainda são escassas, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil.

1.5.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A regulamentação de medicamentos no Brasil teve início com o decreto 9810 de 1942, que aprovou o Regimento do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina instituindo a Comissão de Biofarmácia e a de Revisão da Farmacopéia. Em 1953, cria-se o Ministério da Saúde e a regulamentação de medicamentos passa a ser realizada pelo Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos. Em 1976, com a estruturação do Conselho Nacional de Saúde (CNS) funda-se a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SVS) e as câmaras técnicas do CNS, entre as quais, a de medicamentos que elaboravam as normas de regulamentação dos fármacos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS (SOBRAVIME), 1997).

A Câmara Técnica foi substituída pela Comissão Nacional de Avaliação Técnica de Medicamentos (CONATEM) em 1986, e em 1993 a Comissão Técnica de Assessoramento de Assuntos de Medicamentos e Correlatos abriu perspectivas para reflexão sobre a necessidade de adotar medidas rigorosas para o registro de produtos novos e a retirada do mercado de produtos farmacêuticos sem eficácia e segurança estabelecidas (SOBRAVIME, 1997; SILVER, 1997). No dia 02 de dezembro de 1997, o Ministério da Saúde instituiu a segunda CONATEM para assessorar a SVS nos assuntos de segurança de uso de medicamento sobre as questões relacionadas à farmacovigilância e ao desenvolvimento de pesquisas clínicas com medicamentos (SOBRAVIME, 1997).

Dessa forma, em 1997 surge a primeira legislação sanitária sobre pesquisa clínica, a Portaria nº911 da Secretaria Nacional da Saúde, que lista os documentos e procedimentos necessários para aprovação de protocolos de ensaios clínicos no Brasil (BRASIL, 1998b). Com a criação da ANVISA em 1999, esta passou a substituir a SVS no papel da regulação sanitária dos ensaios clínicos no Brasil, atribuindo a anuência e monitorização dos medicamentos à Gerência de

Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (GEPEC) (NISHIOKA; SÁ, 2006).

A pesquisa clínica no Brasil tem apresentado um grande crescimento nos últimos anos. Para realização de ensaios clínicos é necessária aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) a qual avalia os aspectos éticos, e a autorização da ANVISA que avalia os aspectos metodológicos e científicos dos trabalhos. Das competências atribuídas à GEPEC destaca-se a análise dos pareceres conclusivos nos processos referentes ao registro de medicamentos novos e a autorização de projetos de pesquisa clínica a serem conduzidos no território nacional (NISHIOKA; SÁ, 2006).

A avaliação do dossiê para registro é dividida em três partes: 1 – análise farmacotécnica que é realizada pelos próprios técnicos da ANVISA, em geral farmacêuticos; 2 – análises de eficácia e 3 – análises de segurança. As duas últimas etapas são realizadas através de estudo pré-clínicos e clínicos subdivididos em fases I, II, III, e eventualmente IV. As avaliações destas etapas dependem de consultores externos *ad hoc* escolhidos diretamente pela ANVISA, e que em geral são especialistas, pesquisadores e/ou professores universitários de reconhecida competência e que não apresentam conflitos de interesse (ANVISA, 2005b). Em adição, todos os estudos clínicos em andamento ou finalizados devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), ou pelo menos comprovante de submissão (BRASIL, 2012).

No dia 03 de maio de 2012, a diretoria colegiada da ANVISA adotou a consulta pública nº30, a qual propõe uma simplificação de anuências para as pesquisas clínicas no Brasil, que compreende análise simplificada para aquelas aprovadas na Europa, Estados Unidos, Japão ou Canadá. Este tipo de análise tem como objetivo reduzir pela metade o tempo de autorização das pesquisas, que hoje compreende 180 dias (ANVISA, 2012b). Os resultados desta consulta pública ainda não foram divulgados pela agência.

Entretanto, a ANVISA, não apresenta uma regulamentação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também não possui uma política

de estímulo à pesquisa clínica na população pediátrica. As raras exceções de estudos clínicos nesta população podem ser encontradas na oncologia pediátrica e no âmbito da imunização ativa (COSTA; REY; COELHO, 2009). Dessa forma, a autorização e o registro de medicamentos em crianças neste país são baseados em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional.

1.6 Estudos da utilização de medicamentos na população pediátrica

Os estudos da utilização de medicamentos (EUM) podem ser classificados em diversas categorias (CROZARA, 2001), dentre elas:

- Estudos de utilização incluindo a avaliação de oferta de medicamentos;
- Estudos quantitativos de consumo de medicamentos;
- Estudos sobre a qualidade da prescrição;
- Estudos sobre hábitos da prescrição médica;
- Estudos de cumprimento da prescrição médica, vigilância orientada a problemas específicos, planejamento, orçamento;
- Estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas.

De acordo com a OMS, os EUM são importantes, pois dependendo da metodologia empregada, podem evidenciar os seguintes resultados (WHO, 2003, 2004):

- Descrição de padrões de uso de medicamentos;
- Constatação de variações nos perfis terapêuticos no curso do tempo;
- Avaliação dos efeitos de medidas educativas, informativas, reguladoras;
- Estimativa do número de indivíduos expostos a medicamentos;
- Detecção de doses excessivas, uso inadequado, doses insuficientes e utilização indiscriminada dos medicamentos;
- Estimativa das necessidades de medicamentos de uma sociedade.

Determinadas enfermidades em pacientes pediátricos exigem a utilização de medicamentos não licenciados ou não indicados para esse grupo específico de pacientes. Nestas situações cabe ao clínico recorrer a sua experiência médica e, muitas vezes prescrever fármacos adequando-os para as crianças. Dessa forma, neste processo a prescrição é baseada na dose, idade, indicação ou mecanismo de ação, mas a única opção é extrapolar estas variáveis de um paciente adulto,

tentando manter um procedimento racional (CHALUMEAU et al., 2000; RIORDAN, 2000).

Como mencionado anteriormente, os estudos clínicos de medicamentos em crianças são escassos. Dessa forma, uma ferramenta importante que pode ser utilizada para análise da utilização dos medicamentos na população pediátrica são os EUM, que compreendem uma corrente de estudos farmacoepidemiológicos, os quais apresentam uma visão global da utilização de medicamentos em uma determinada sociedade ou grupo específico de pacientes. Os EUM destina-se ao acompanhamento da comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e uso dos medicamentos, com especial enfoque em suas consequências sanitárias, sociais e econômicas (WHO,1977).

Os EUM são relativamente recentes, tendo suas primeiras abordagens descritas na literatura no início da década de 1960, sendo essas publicações relacionadas com o trágico episódio da talidomida. Speiers é reconhecido como pioneiro nesses estudos, ao analisar, na Escócia em 1960, a ingestão de talidomida por mães de crianças que nasceram apresentando focomelia (CASTRO, 2000).

Com recursos de informatização e banco de dados contendo informações sobre a utilização de medicamentos, torna-se possível realizar EUM de qualidade. Os resultados obtidos de tais estudos são fundamentais para melhorar o acesso às informações terapêuticas medicamentosas, e apresenta como vantagens corrigir possíveis erros de prescrição e utilização inadequada, prevenir reações adversas, além de permitir a análise do perfil de utilização de medicamentos na população, auxiliando na gestão pública dos recursos destinados à saúde, principalmente voltados à aquisição dos medicamentos.

Para a realização dos EUM, torna-se fundamental o acesso a banco de dados que possuem informações confiáveis e completas sobre a prescrição/utilização dos medicamentos. A utilização de sistemas informatizados apresenta vantagens como rapidez, custo reduzido para o desenvolvimento de pesquisa e a possibilidade de avaliar o consumo de medicamentos em número significativo de indivíduos que pertencem a uma população “real”, quando comparados aos estudos clínicos.

Dessa forma, o EUM torna-se uma importante ferramenta na análise de medicamentos em crianças, uma vez que os dados coletados podem identificar e padronizar terapias na população pediátrica, nortear o perfil das prescrições relacionadas à farmacoterapia baseada em evidências e desvendar novas opções de tratamento para uma determinada doença quando não há escolha farmacológica disponível. Em adição, estes estudos são observacionais e geralmente as crianças não ficam expostas a conflitos de interesse do pesquisador ou da instituição. Além disso, oferecem um panorama da terapêutica medicamentosa, permitindo visualizar problemas e buscar soluções para o tratamento farmacológico.

5 CONCLUSÃO

Durante o período de estudo foi possível observar maior frequência de internação hospitalar no subgrupo criança. Os pacientes do sexo masculino predominaram em todos os subgrupos. O subgrupo lactente compreendeu os pacientes que permaneceram mais dias hospitalizados no HCFMRP-USP, sendo o subgrupo ATNH com menor período de hospitalização.

A causa de internação hospitalar no HCFMRP-USP mais frequente esteve relacionada aos nascimentos no hospital. Em relação às morbidades, as doenças do trato respiratório foram as mais frequentes, entre elas, doenças dos brônquios e pneumonias. Entretanto, ao analisar os subgrupos foi possível observar diferenças entre os motivos de internação, em especial no subgrupo criança, o qual dentre as causas mais frequentes encontraram-se as epilepsias e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização, e a epilepsia não especificada.

O centro obstétrico representou a unidade hospitalar com maior número de atendimentos à população pediátrica, seguido das unidades seção de enfermagem, ginecologia e obstetrícia e unidade de atendimento pediátrico da unidade de emergência. Em relação aos subgrupos, o pré-termo teve como o principal local de internação a unidade de terapia intensiva da seção de enfermagem, nos subgrupos ATNH e ATNNH houve predominância no centro obstétrico e seção de enfermagem, respectivamente, e nos subgrupos lactente e criança a principal porta de entrada do hospital foi a unidade de emergência.

Em relação às Afar prescritas às crianças hospitalizadas foi possível observar que:

- As Afar mais utilizadas pela população do estudo estiveram relacionadas aquelas que devem ser administradas a crianças recém-nascidas logo após o nascimento, tais como: fitomenadiona solução injetável, nitrato de prata solução oftálmica, vacina hepatite B.
- A via de administração endovenosa foi indicada para a maioria dos pacientes quando comparadas a outras vias. Entretanto, a via oral apresentou maior frequência de administração.

O grupo ATC agentes infecciosos de uso sistêmico apresentou o maior número distinto de princípios ativos e Afar, e, em adição, foram prescritos ao maior número de pacientes, sendo também, mais frequentes nas prescrições quando comparados às Afar de outros grupos ATC.

Classificação de uso das Afar de acordo com as agências de fiscalização ANVISA e FDA:

- A quantidade de Afar de uso licenciado/indicado tanto na ANVISA quanto na FDA foram superiores em relação ao uso não licenciado e não indicado.
- A quantidade de Afar de uso não licenciado - registro e não indicado foi superior na análise de dados da FDA quando comparado com a ANVISA.
- De acordo com a ANVISA e FDA a média de Afar de uso licenciado/indicado por paciente foi significativamente superior às classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado e uso não licenciado – dispersão.
- De acordo com a ANVISA e FDA o subgrupo criança apresentou o maior número de Afar classificadas como uso não licenciado – registro. Entretanto, os subgrupos pré-termo e ATNNH apresentaram maior proporção de Afar de uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente.
- O subgrupo pré-termo apresentou proporcionalmente maior número de Afar classificadas como uso licenciado/indicado na análise da ANVISA, enquanto que na FDA este resultado foi referente ao subgrupo ATNH.
- A proporção de Afar classificadas como uso não indicado foi superior no subgrupo criança tanto na análise realizada nos dados da ANVISA quanto do FDA.
- A média de Afar de uso não indicado por paciente foi significativamente superior na ANVISA quando comparada à FDA.

- De acordo com a ANVISA os subgrupos ATNNH e lactente apresentaram média de Afar de uso licenciado/indicado por paciente significativamente superior aos subgrupos ATNH e criança.
- O subgrupo ATNH apresentou significativamente menor média de Afar de uso não indicado quando comparados aos outros subgrupos na análise realizada nos dados da ANVISA. Na análise do FDA estes resultados estiveram relacionados aos subgrupos ATNH e criança.

Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de uso das Afar:

- A quantidade de pacientes que tiveram ao menos uma Afar de uso não licenciado – registro foi superior na FDA quando comparado a ANVISA.
- A quantidade de pacientes que tiveram a prescrição de ao menos uma Afar de uso não indicado foi superior na ANVISA quando comparada a FDA.
- A quantidade de pacientes que tiveram a prescrição de ao menos uma Afar de uso licenciado/indicado foi superior na análise da ANVISA quando comparado ao FDA.
- O subgrupo lactente teve a maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA, sendo este resultado referente ao subgrupo ATNH pela FDA.
- O subgrupo criança teve a maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não indicado de acordo com a ANVISA, enquanto que na FDA este resultado esteve relacionado ao subgrupo lactente.

Distribuição e classificação das Afar de acordo com o sistema ATC:

- Os grupos ATC com maior proporção de Afar de uso não licenciado – registro foram: sistema nervoso de acordo com a ANVISA e dermatológicos com a FDA.

- O grupo ATC com maior número de Afar de uso não indicado foi o sistema nervoso tanto na ANVISA quanto na FDA. Entretanto, a maior proporção de Afar de uso não indicado de acordo com a ANVISA e a FDA foram respectivamente nos grupos sistema geniturinário hormônios sexuais e sistema cardiovascular.
- A maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não licenciado – registro foram nos grupos ATC sistema nervoso pela ANVISA e órgãos sensoriais pelo FDA.
- A maior quantidade de pacientes utilizando Afar de uso não indicado foi no grupo ATC sistema nervoso pela ANVISA e FDA. Entretanto, a maior proporção de pacientes com prescrição de ao menos uma Afar de uso não indicado foram nos grupos ATC sistema geniturinário e hormônios sexuais, e sistema cardiovascular de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente.
- As Afar do grupo ATC sistema cardiovascular necessitou de adaptação de formulações de uso adulto para uso pediátrico num maior número de pacientes quando comparado aos outros grupos terapêuticos.

Como pode ser observado existe uma diferença discrepante entre as informações de aprovação e indicação entre as agências de fiscalização sanitária analisadas no presente estudo. Devido a ANVISA não apresentar uma regulamentação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, e a autorização e o registro de medicamentos em crianças no Brasil serem baseados em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional, era esperado que o índice de Afar de uso licenciado – registro e indicado fosse superior nesta agência quando comparado à FDA.

Contudo, embora a ANVISA se fundamente em mais de uma agência de reconhecimento internacional para aprovação e indicação das Afar, e apesar da introdução de medidas pela FDA para ampliar o conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças, a quantidade de Afar sem indicação de uso nesta população permanece elevada.

Além disso, vale ressaltar a falta de um consenso sobre a classificação de uso das Afar entre os países, o que dificulta na comparação dos resultados das pesquisas realizadas. A falta de padronização dos termos e conseqüentemente das pesquisas podem subestimar ou superestimar os resultados encontrados desvinculando da realidade atual da utilização dos medicamentos em crianças.

Dessa forma, este trabalho enfoca a necessidade em se estabelecer um consenso sobre a classificação de uso dos medicamentos na população pediátrica, além de enfatizar a necessidade da realização de ensaios clínicos nesta população, uma vez que houve um elevado número de Afar com informações de uso apenas na população adulta, porém, sendo utilizadas em crianças.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAGAARD, L.; HANSEN, E. H. Prescribin of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reaction. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, v. 71, p. 751-757, 2011.

ADOMSKI, A. Rational use of over-the counter medications in young children. **The journal of the american medical association**, Chicago, n. 272, p. 1063-1064, 1994.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta de produtos**. Brasília, DF. Disponível em:

<http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp>. Acesso em: 20 jan. 2011a.

_____. **Bulário eletrônico**. Brasília, DF. Disponível em:

<<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 20 set. 2011b.

_____. **Medicamentos**: como a ANVISA vê o uso off-label de medicamentos. Brasília, DF, 2005a. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 20 mar. 2012.

_____. **Medicamentos**: consultores ad hoc e a avaliação de eficácia e segurança de medicamentos. Brasília, DF, 2005b. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/consultores.htm>. Acesso em: 15 mar.2012

_____. **Medicamentos**: conceitos técnicos. Brasília, DF. Disponível em:

<<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm>>. Acesso em: 05 jan, 2012a.

_____. **Sala de imprensa**. Aprovação de pesquisa clínica será simplificada. Brasília, DF, 2012b. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+++noticias+anos/2012+noticias/aprovacao+de+pesquisa+clinica+sera+simplificada>. Acesso em: 06 Jun. 2012.

_____. **Bula Atenolol**. Brasília, DF. Disponível em:

<[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25297-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25297-1-0].PDF)> Acesso em: 17 Fev. 2012c.

_____. **Bula Kefazol**. Brasília, DF. Disponível em:

<[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25280-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25280-1-0].PDF)>. Acesso em: 25 mar. 2012d.

ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn.

Advanced drug delivery reviews, Amsterdam, v. 55, p. 667-686, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS' COMMITTEE ON DRUGS. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses).

American academy of pediatrics, Elk Grove Village Il, v. 110, p. 181–183, 2002.

BADINTER, E. **Um amor conquistado: o mito do amor materno**. 8. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1985.

BAJCETIC, M. et al. Off-label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 61, p. 775-779, 2005.

BANNER, W. Clinical toxicology in the neonatal intensive care unit. **Journal of medical toxicology: official journal of the American college of medical Toxicology**, New York, v. 1, p. 225-235, 1986.

BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical pharmacokinetics**, New York, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.

BELFORT Jr., R.; FERREIRA, R. C. Conjuntivites. In: AZEVEDO, C. E. S.; CRUZ, W. M. F. G. **Terapêutica em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 2001.

BENÍCIO, M. H. A. et al. Tendência secular da doença respiratória na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 34, p. 91-101, 2000. Suplemento 6.

BENJAMIN, D. K. et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. **The journal of the american medical association**, Chicago, v. 296, p. 1266-1273, 2006.

BESEÑOR, I. M. To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question... **Revista paulista de medicina**, São Paulo, v. 119, n. 6, p. 190-191, 2001.

BLUMER, J. L. Off-label uses of drugs in children. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 104, n. 3, p. 598-602, 1999.

BONATI, M. et al. Adverse drug reactions in neonatal intensive care units. **Adverse Drug React. Adverse drug reactions and acute poisoning reviews**, Oxford, v. 9, p. 103-118, 1990.

BOOTS, I. et al. Stimulation programs for paediatric drug research – do children really benefit? **European journal of pediatrics**, Berlin, v. 166, p. 49-55, 2007.

BRASIL. Lei nº9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei nº6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF, 1999.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916/MS/GM de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF, 1998a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº911 de 12 de novembro de 1998. Relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. Brasília, DF, 1998b.

_____. Ministério da Saúde. **Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos**. Disponível em: <<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/assistance/faq/#24>>. Acesso em: 20 mai. 2012.

BRASSICA, S. C. O papel do farmacêutico na utilização de medicamentos não aprovados e em indicações não licenciadas. In: STORPIRTS, S.; MORI, A.L.M.; YOCHIY, A. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. v.1. 489 p.

BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: controvérsias sobre sua utilização em crianças - Parte II. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, p. 230-246, 1998.

BROSGART, C. L. et al. off-label drug use in human immunodeficiency virus disease. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association, **New York**, v. 12, n. 1, p. 56-62, 1996.

BURNS, J. P. Research in children. **Critical care medicine**, Philadelphia, v. 31, p. S131-S136, 2003. Supplement 3.

CAETANO, J. R. M. et al. Fatores associados à internação hospitalar de crianças menores de cinco anos, São Paulo, SP. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 285-291, 2002.

CARVALHO, P. R. et al. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 79, p. 397-402, set./out. 2003.

CASTRO, L. L. C. Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina. In: _____. **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. Campo Grande: GRUPURAM, 2000. p. 6-18.

CASTRO, M. S. M.; TRAVESSOS, C. C.; CARVALHO, M. S. Fatores associados às internações hospitalares no Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, n. 7, p. 795-811, 2002.

CASTRO, M. S. et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 553-558, 2002.

CECI, A. et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 62, p. 947-952, 2006.

CHALUMEAU, M. et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. **Archives of disease in childhood**, London, v. 83, p. 502-505, 2000.

CHOONARA, I.; RIEDER, M. J. Drug toxicity and adverse drug reactions in children – a brief historical review. **Paediatric and perinatal drug therapy**, Reading, v. 5, p. 12–18, 2002.

CHRISTENSEN, M. L.; HELMS, R. A.; CHESNEY, R. W. Is pediatric labeling really necessary? **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village II, v. 104, p. 593-597, 1999.

COLLIER, J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 48, p. 5-8, 1999.

COMISSÃO EUROPÉIA. Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004. CE ed. 12 de Dezembro de 2006.

<<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/>>. Acesso em: 1 out. 2012

CONROY, S.; McINTRY, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. **Archives of diseases childhood. Fetal and neonatal edition**, London, v. 2, n. 80, p. F144-F145, 1999.

CONROY, S.; NEWMAN, C.; GUDKA, S. Unlicensed and off-label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, London, v. 1, n. 14, p. 42-47, 2003.

CONROY, S. et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in pediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. **BMJ**, London, v. 7227, n. 320, p. 79-82, 2000.

CORDEIRO, S. S.; COELHO, M. G. P. **Descortinando o conceito de infância na história: do passado à contemporaneidade**. 2007. Disponível em: <http://www.faced.uf.br/colulhe06/anais/arquivo/76SandroSilva.Cordeiro_MariaPintoCoelho.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2009.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

CRAIG, J. S.; HENDERSON, C. R.; MAGEE, F. A. The extent of unlicensed and off-label drug use in the pediatric ward of a district general hospital in Northern Ireland. **Irish medical journal**, Dublin, v. 8, n. 94, p. 237-240, 2001.

CRAS, A. et al. Off-label prescribing in a French Hospital. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 29, p. 97-100, 2007.

CRNICH, C. J.; MACKI, D. G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. Pathogenesis and short-term devices. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Oxford, v. 34, n. 9, p. 1232-1242, 2002.

CROZARA, M. A. **Estudo do consumo de medicamentos em hospital particular**. 2001. 133 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

CUZZOLIN, Z. A.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundamental & clinical pharmacology**, Paris, New York, v. 17, n. 1, p. 125-131, 2003.

DELL' AERA, M. et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 29, p. 361-367, 2007.

DI PAOLO, E. R. et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. **Swiss medical weekly**, Basel, v. 136, p. 218-222, 2006.

DICK, A. et al. Use of unlicensed and off-label medications in pediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 4, n. 17, p. 571-575, 2003.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em pediatria. **Revista portuguesa de pediatria**, Lisboa, v. 39, n. 1, p. 19-27, 2008.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **ICH topic E2D Post approval safety data management**, London: International Conference on Harmonization, 2004.

_____. The European paediatric initiative: history of the paediatric regulation (EMA/17967/04). 2007. Disponível em: <www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>. Acesso em: 9 set. 2009.

FERREIRA, L. A. et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista de associação médica brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

FERRER, A. P. S.; SUCUPIRA, A. C. S. L.; GRISI, S. J. F. E. Causes of hospitalization among children ages zero to nine years old in the city of São Paulo, Brazil. **Clinics**, São Paulo, v. 65, n. 1, p. 35-44, 2010.

FREIRE, C. C.; GIMENES, F. R. E.; CASSIANI, S. H. B. Análise da prescrição informatizada, em duas clínicas de um hospital universitário. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 91-96, jan./jun. 2004.

GAÍVA, M. A. M.; PAIÃO, M. R. R. S. O ser criança: percepção de alunas de um curso de graduação em enfermagem. **Revista latino-americana de enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 7, n. 1, p. 75-83, jan. 1999.

GHALEB, M. A.; WONG, I. C. K. Medication errors in paediatric patients. **Archives of disease in childhood - education and practice edition**, London, v. 91, n. 1, ep. 20, 2006.

GONZALEZ-MARTIN, G.; CAROCA, C. M.; PARIS, E. Adverse drug reactions in hospitalised pediatric patients: a prospective study. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, Munchen, v. 36, p. 530-533, 1998.

- GRAVILOV, V. et al. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. **The Israel medical association journal**, Ramat Gan, v. 2, p. 595-597, 2000.
- HAWKEY, C. J. Review article: aspirin and gastrointestinal bleeding. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 8, n. 2, p. 141-146, 1994.
- HELMS, P. J. et al. Utility of routinely acquired primary care data for pediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 6, n. 59, p. 684-690, 2005.
- HEYWOOD, C. Uma história da infância: da idade média à época contemporânea no ocidente. Porto Alegre: Artmed, 2004. Resenha de: KUHLMANN Jr., M. **Cadernos de pesquisas**, São Paulo, v. 35, n. 125, p. 239-242, maio/ago. 2005.
- HOREN, B.; MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 54, p. 665-670, 2002.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (HCFMRP-USP). **Melhores do estado**. 2011. Disponível em: <<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao-aleria.aspx?id=173&ref=1&refV=12>>. 29 nov. 2011.
- HSIEN, L. et al. Off-label drug use among hospitalised children: identifying áreas with the highest need for research. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 30, n. 5, p. 497-502, 2008.
- IMPICCIATORE, P. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta analysis of prospective studies. **British journal clinical pharmacology**, London v. 52, p. 77-83. 2001.
- JOENVILLE-BÉRA, A. P.; BÉRA, F.; AUTRET-LECA, E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 61, p. 231-236, 2005.
- JOHNSON, T. N. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, Amsterdam, v. 192, p. 37-48, 2003.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. The **New England journal of medicines**, Boston, v. 349, p. 1157-1167, 2003.
- KHDOUR, M. R. et al. Extent and nature of unlicensed an off-lavel medicine use in hospitalized children in Palestine. **International journal of clinical pharmacy**, Dordrecht, v. 33, n.4 p. 650-655, May. 2011.

KIMLAND, E. et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 101, n. 7, p. 772-778, 2012.

KIMLAND, E.; ODLIND, V. Off-label drug use in Pediatric patients. **Clinical pharmacology and therapeutics**, New York, v.91, n.5, p. 796-801, 2012.

KOGAN, M. D. et al. Over-the counter medications use among US preschool-age children. **The journal of the american medical association**, Chicago, n. 272, p. 1025-1030, 1994.

KRAMER, S. **A política do pré-escolar no Brasil: a arte do disfarce**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Dois Pontos, 1987.

LASS, J.; KAAR, R. et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal unit. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 67, n. 12, p. 1263-1271, 2011.

LASS, J.; IRS, A. et al. Off-label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 20, p. 474-481, 2011.

LINDELL-OSUAGWU, L. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatrics wards in Finland and review of the international literature. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, Oxford, v. 34, p. 277-287, 2009.

MARCOVITCH, H. Safer prescribing for children. **BMJ**, London, v. 331, p. 646-647, 2005.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 332-337, 2001.

MICROMEDEX®2.0. 2011. Disponível em:
<http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 56-64, 1998.

MORALES-CARPI, C. et al. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 66, n. 3, p. 315-320, mar. 2010.

MUKATTASH, T. et al. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 67, p. 449-461, 2011.

MULLA, H. et al. Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in United Kingdom. **Archives of disease in childhood**, London, v. 92, p. 409-411, 2007.

NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, Springfield, v. 104, n. 3, p. 607-609, 1999.

NETTO, A. A.; SIMAS, A. Z. Avaliação do uso do Método de Credé em maternidades da Grande Florianópolis. **Revista brasileira de oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 6, p. 477-482, 1999.

NEUBERT, A. et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in pediatric patients. **Drug safety**, Auckland, v. 13, n. 27, p. 1059-1067, 2004.

NEUBERT, A. et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. **Pharmacological research**, London, v. 58, p. 316-322, 2008.

NISHIOKA, S. A.; SÁ, P.F.G. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 52, n.01, p. 60-62, 2006.

NOVAK, E.; ALLEN, P. J. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. **Paediatric nursing**, Harrow, v. 33, n. 1, p. 64-70, 2007.

O'DWYER, G. et al. Avaliação dos serviços hospitalares de emergência no estado do Rio de Janeiro. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 5, p. 1637-1648, 2008.

OLSSON, J. et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care—a nationwide study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 100, p. 1272-1275, 2011.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **European journal of pediatrics**, Berlin, v. 164, p. 552-558, 2005.

PANDOLFINI, C. et al. Italian Pediatric Off-label Collaborative Group, Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 3, n. 91, p. 339-347, 2002.

PAULA, C. S. et al. Uso off-label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, Araraquara, v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011.

PENNIE, R. Prospective study of antibiotic prescribing for children. **Canadian family physician**, Mississauga, v. 44, p. 1850-1856, 1998.

PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãs de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Revista latino-americana de enfermagem**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 88-95, 2003.

PHAN, H. et al. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. **Pediatric emergency care**, Baltimore, v. 26, n. 6, p. 424-430, June 2010.

REFLECTION paper on better medicines for children: proposed regulatory actions in paediatric medicinal products. June 2002. Disponível em: <<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/overchild.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2009.

RIORDAN, F. A. Use of unlabelled and off license drugs in children. Use of unlicensed drugs may be recommended in guidelines. **BMJ**, London, v. 320, p. 1210, 2000.

ROBERTS, R. et al. Pediatric Drug labeling. Improving the Safety and Efficacy of Pediatrics Therapies. **The journal of the american medical association**, Chicago, v. 290, n. 7, p. 905-911, Aug. 2003.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.

SALAZAR, J. C. Pediatric clinical trial experience: government, child, parent and physician's perspective. **The pediatric infectious disease journal**, Baltimore, v. 22, n. 12, p. 1124-1127, 2003.

SANTOS, B. S. et al. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 64, p. 1111-1118, 2008.

SANTOS, D. B. et al. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. **Revista brasileira de farmácia hospitalar e serviços de saúde**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 26-30, 2011.

SANTOS, J. D. F. As diferentes concepções de infância e adolescência na trajetória do Brasil. **Revista histedbr**, Campinas, n. 28, p. 224-238, dez. 2007.

SERAFIM, S. A. D. **Impacto na informatização na dispensação de medicamentos em hospital universitário**. 2005. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SHAH, S. S. et al. Off-label drug use in hospitalized children. **Archives of pediatrics & adolescent medicines**, Chicago, v. 161, p. 282-290, 2007.

SHIRKEY, H. Editorial comment: therapeutic orphans. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village II, v. 104, n. 3, p. 583, 1999.

SILVA, A. A. M. et al. Fatores de risco para hospitalização de crianças de um a quatro anos em São Luís, Maranhão, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 749-757, 1999.

SILVA, P. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVER, L. A Sobravime na CRAME. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCCI, V. L. (Org.). **A construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec-Sobravime, 1997. p. 181-189.

SIMONS, A. B.; TIBBOEL, D. Pain perception development and maturation. **Seminars in fetal & neonatal Medicines**, Amsterdam, v. 11, p. 227-231, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS. A CONATEM e meio século de regulamentação. **Boletim Sobravime**, v. 27, p. 1-2, 1997.

STAFFORD, R. S. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. **The new England journal of medicine**, Boston, v. 358, n. 14, p. 1338-1341, 2008.

STEINBROOK, R. Testing medications in children. **The new England journal of medicine**, Boston v. 347, p. 1462-1470, 2002.

STURKENBOOM, M. C. J. M. et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. **BMJ**, London, v.24, n. 337, p.1-13, 2008.

TABARROK, A. From off-label prescribing towards a new FDA. **Medical hypotheses**, New York, v. 72, n. 1, p. 11-13, 2009.

't JONG, G. W. et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 5, n. 108, p. 1089-1093, 2001.

't JONG, G. W. et al. Unlicensed and off-label drug use in a pediatric ward of a general hospital in the Netherlands. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 4, n. 58, p. 293-297, 2002

TOBIN, J. R. Use of pharmaceuticals "Off-label" in the neonate. **Best practice & research. Clinical Anaesthesiology**, Amsterdam, v. 24, p. 451-460, 2010.

TURNER, S. et al. Unlicensed drug use on paediatric wards. **British medical journal**, London, v. 316, p. 343-345, 1998.

TURNER, S. et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatrics wards: a prospective study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 88, p. 965-968, 1999.

UFER, M.; KIMLAND, E.; BERGMAN, U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 13, p. 147-152, 2004.

US - FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **History**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>>. Acesso em: 20 de agosto de 2011.

_____. Department of Health and Human Services. **Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs**: revision of “pediatric use” subsection in the labeling: final rule. 1994. Disponível em: <http://www.fda.gov/Cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm>. Acesso em: 03 Agos. 2009.

_____. **Modernization Act**. Silver Spring, 1997.

_____. Department of Health and Human Services. **The pediatric exclusivity provision: January 2001 status report to congress**. Washington, 2001. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm049915.pdf>>. Acesso em: 20 Jun. 2010.

_____. **Pediatric exclusivity**: guidance for industry qualifying for pediatric exclusivity under section 505 A of the federal food, drug and cosmetic act. Silver Spring, 2007.

VALE, J. A.; PROUDFOOT, A. T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. **Lancet**, London, n. 346, p. 547-551, 1995.

WANNMACHER, L. A ética do medicamento: múltiplos cenários. OPAS/Ministério da Saúde. **Boletim uso racional de medicamentos**, v. 4, n. 8, 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n8_etica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2012.

WARD, R. M. et al. Criteria supporting the study of drugs in the newborn. **Clinical therapeutics**, New Jersey, v. 28, n. 9, p. 1385-1398, 2006.

WERTHEIMER, A. Off-label prescribing of drugs for children. **Current drug safety**, San Francisco, v. 6, n. 1, p. 46-48, 2011.

WILSON, J. T. An update on the therapeutic orphan. **Pediatrics**, Springfield v. 104, p. 585-590, 1999.

WONG, I. C. K. et al. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications –a systematic review. **Drug safety**, Auckland, v. 27, p. 661-670, 2004.

WOO, T. M. Pediatric pharmacology update. Essential concepts for prescribing. **Advance for nurse practitioners**, King of Prussia, v. 12, n. 6, p. 22-28, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **How to investigate the use of medicines by consumers**. Geneva, 2004.

_____. **Promoting safety of medicines for children**. Geneva, 2007.

_____. **Who model formulary for children 2010**: make medicines child size. Geneva, 2010.

_____. **ATC/DDD index 2011**. 2011. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 02 Jan. 2011.

_____. **Introduction to drug utilization research.** WHO International Working Centre for Drug Statistics Methodology. Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Geneva, 2003.

_____. **La selección de medicamentos esenciales.** Ginebra, 1977. (Série Informe Técnicos, n.615).

_____. **Promoting safety of medicines for children.** Ginebra, 2007.

ZUPPA, A. F. et al. Drug utilization in the pediatric intensive care unit: monitoring prescribing trends and establishing prioritization of pharmacotherapeutic evaluation of critically ill children. **Journal of clinical pharmacology**, Thousand Oaks, v. 45, p. 1305-1312, 2005.