



MEDICAMENTOS OFF LABEL E NÃO LICENCIADOS NA PEDIATRIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

OFF-LABEL AND UNLICENSED DRUGS IN PEDIATRICS: A LITERATURE REVIEW

MEDICAMENTOS OFF LABEL E NO AUTORIZADOS EN LA PEDIATRÍA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lílian de Abreu Ferreira^{1*}, Cássio da Cunha Ibiapina², Eleonora Druve Tavares Fagundes³, Márcia Gomes Penido Machado⁴

1. Mestre em Ciências da Saúde pelo Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais. Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade Estadual de Montes Claros.
2. Professor Doutor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
4. Professora Doutora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

* Autor para correspondência e-mail: lyabreu@hotmail.com

Recebido em 28/04/2011, Aceito em 26/09/2011

RESUMO: Devido à rapidez com que surgem novos medicamentos no mercado, a maioria é lançada com farmacológicos insuficientes nas bulas. Tal situação conduz médicos a prescreverem esses medicamentos para crianças e adolescentes apoiando-se na extrapolação de dados obtidos em adultos e em experiências acumuladas. Assim, a revisão baseou-se nos estudos publicados nos últimos anos, para verificar o uso e a prevalência dos medicamentos *off label* e não licenciados na Pediatria. A prevalência de

prescrições de medicamentos *off label* apresentou proporções de mais de 50% em alguns países e mais altas que os não licenciados. A prescrição desses medicamentos possui alta prevalência em diversos países, inclusive no Brasil e envolve classes terapêuticas importantes como a dos antibacterianos. Portanto, mais esforços e estudos sobre formulações adequadas e medicamentos eficazes e seguros na Pediatria são necessários para que pacientes possam receber a assistência que melhor atenda às suas necessidades, assim como às dos adultos, visto que a análise da literatura permite confirmar que o uso desses medicamentos também é um problema em países desenvolvidos.

PALAVRAS CHAVES: Bula de medicamentos; Prescrições de medicamentos; Pediatria; Preparações Farmacêuticas; Utilização em indicações não Aprovadas.

ABSTRACT: Given the speed with which new drugs appear in the market, most are released with insufficient pharmacological data leaflets. This situation leads doctors to prescribe these drugs for children and teenagers based on the extrapolation of data obtained in adults and from accumulated experiences. Thus, the review was based on the studies published in the last years, to verify off label and unlicensed drugs use and prevalence in Paediatrics. The prevalence of off label drugs prescriptions had proportions above 50% in some countries, higher than the unlicensed drugs. The prescriptions of these drugs are highly prevalent in several countries, including Brazil, and involve significant therapeutic classes such as antibacterials. So, further efforts and studies on appropriate formulations, effective and safe drugs in Paediatrics are necessary so as the patients can receive the care that best fits their needs, as well as the adults, as seen that literature analysis can confirm that the use of these drugs also is a problem in developed countries.

KEY WORDS: Medicine Package Inserts; Drug Prescriptions; Pediatrics; Pharmaceutical Preparations; Off-label Use.

RESUMEN: Debido a la rapidez con que surgen nuevos medicamentos en el mercado, la mayoría es lanzada con farmacológicos insuficientes en los prospectos. Tal situación lleva a los médicos a prescribir esos medicamentos para niños y adolescentes apoyándose en la extrapolación de datos obtenidos en adultos y en experiencias acumuladas. Siendo así, la revisión tuvo como base los estudios publicados en los últimos años, para verificar el uso y la prevalencia de los medicamentos *off label* y no licenciados en la Pediatría. La prevalencia de prescripciones de medicamentos *off label* presentó proporciones de más del 50% en algunos países, y más altas que los no licenciados. La prescripción de esos medicamentos posee alta prevalencia en diversos países, inclusive en Brasil, y abarca

clases terapéuticas importantes como la de los antibacterianos. Más esfuerzos y estudios sobre formulaciones adecuadas y medicamentos eficaces y seguros en la Pediatría son necesarios para que los pacientes puedan recibir una asistencia que atienda mejor a sus necesidades, así como las de los adultos, pues el análisis de la literatura permite confirmar que el uso de esos medicamentos en la Pediatría también es un problema en países desarrollados.

PALABRAS-CLAVE: Prospectos de Medicamentos; Prescripciones de Medicamentos; Pediatría; Preparaciones Farmacéuticas; Uso Fuera de lo Indicado.

INTRODUÇÃO

A prescrição é uma etapa importante da consulta pediátrica e sua qualidade depende do arsenal farmacoterapêutico disponível. O licenciamento de medicamentos, por sua vez, é importante para garantir o uso de medicamentos seguros, efetivos e de alta qualidade para todas as faixas etárias.

Em geral, informações mais confiáveis a respeito da posologia pediátrica são aquelas baseadas em estudos com qualidade de evidência I (randomizados e controlados)^(1,2). No entanto, poucos medicamentos utilizados em crianças foram submetidos a testes clínicos, com exceção de algumas classes terapêuticas e, de forma geral, as vacinas, pois existem importantes desafios relacionados às dificuldades de realização de ensaios clínicos envolvendo essa faixa etária, seja por motivos éticos, pelo alto custo ou até pelo longo período que um estudo pediátrico pode requerer^(2,3).

A Pediatría é frequentemente um campo restrito e pouco rentável para as indústrias farmacêuticas. Além disso, a preocupação dos pais em consentir o envolvimento dos filhos em ensaios clínicos contribui para o escasso número de estudos^(1,3). Desta forma, a despeito dos avanços de pesquisas em áreas básicas envolvendo a fisiopatologia das doenças e a rapidez com que surgem novos medicamentos, a maioria deles acaba sendo lançada no mercado sem licença para uso em crianças. Faltam dados farmacológicos nas bulas e, muitas vezes, não existem formulações farmacêuticas adequadas, levando, por exemplo, às dificuldades relacionadas ao tamanho de comprimidos e cápsulas e à necessidade de sua fragmentação para uso pediátrico^(2,4).

Neste contexto, a prescrição de medicamentos *off label* é uma realidade que pode trazer sérios prejuízos à saúde se não forem observadas evidências de eficácia clínica^(1,5). O termo em inglês *off label*, sem tradução literal para o português, ilustra o medicamento utilizado de forma diferente daquela

descrita na bula, seja em relação à dose, idade, indicação ou via de administração. Por outro lado, medicamentos não licenciados são aqueles sem registro regular junto ao órgão regulador, ou manufaturados ou modificados em hospital^(1,3,5). Um caso comum de medicamento sem licença em nosso país é a preparação de furosemida suspensão a partir de comprimidos, uma vez que esta formulação não é disponível no mercado. Como exemplo de medicamento *off label*, tem-se o maleato de midazolam administrado por via nasal para crises convulsivas (*off label* para via de administração).

Frequentemente, o uso desses medicamentos é baseado em extrapolações de dados obtidos em adultos, ignorando-se as diferenças entre crianças e adultos, com possibilidade de riscos de efeitos colaterais e eficácia não comprovada cientificamente^(3,5). No entanto, devido às diferenças observadas na farmacocinética, a simples redução proporcional da dose do adulto pode não ser adequada para obter dose pediátrica segura e eficaz⁽³⁾.

A farmacoterapia pediátrica

Desde o nascimento até a idade adulta, várias modificações no organismo afetam os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. A composição corporal varia conforme a quantidade de água,

gordura e proteínas plasmáticas. A água está entre os constituintes corporais que apresenta o maior volume, correspondendo a 80% do peso de um recém-nascido, diminuindo com o desenvolvimento e atingindo por volta de 55% quando adulto. Essa variação de água corporal determinará a necessidade de ajuste e seleção adequada de fármacos hidrossolúveis nas crianças em relação aos adultos. Os prematuros e neonatos também têm menos quantidade de gordura corporal, o que pode influenciar a concentração de fármacos lipossolúveis^(6,7).

Importantes fatores no neonato favorecem a penetração de substâncias no cérebro, como acidose, hipoxia, hipotermia e a descontinuidade da mielina, além de processos inflamatórios nas meninges, que em seu curso alguns medicamentos aumentam a penetração, como as penicilinas, ampicilina, cefalosporinas, rifampicina e vancomicina⁽⁷⁾.

A função renal, por exemplo, no recém-nascido, corresponde a cerca de 20% do valor no adulto, conseqüentemente as meias-vidas de eliminação plasmática ($t_{1/2}$) de vários fármacos que são eliminados principalmente pelos rins são mais prolongadas do que dos adultos. O sistema enzimático citocromo P450 e outras enzimas responsáveis pelas reações de oxidação e redução apresentam baixa atividade de

metabolização, aumentando com a idade⁽⁷⁾.

As variações de pH que ocorrem durante o desenvolvimento da criança podem interferir na biodisponibilidade de fármacos de caráter ácido ou básico. Também, nos recém-nascidos e lactentes, a imaturidade da função biliar, pode afetar na absorção de fármacos lipossolúeis. Fármacos como fenitoína, fenobarbital sódico e paracetamol têm sua absorção oral diminuída nos recém-nascidos em comparação a crianças maiores e adultos, enquanto que a ampicilina sódica tem sua absorção oral aumentada^(6,7). Além disso, as mudanças durante o desenvolvimento da criança podem interferir na suscetibilidade dos pacientes pediátricos a reações adversas⁽⁷⁾.

Em 2007, a FDA publicou uma revisão sobre a segurança do uso de salmeterol em crianças para o tratamento da asma, na qual dados de um estudo que comparou a segurança do uso de salmeterol e de placebo acrescido à terapia usual de asma mostraram baixo, mas significativo, risco de morte relacionado à asma em pacientes recebendo salmeterol, comparado ao uso de placebo⁽⁸⁾.

Esse estudo, o *Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial* (SMART), iniciado pela *GlaxoSmithKline* em julho de 1996, foi um estudo de segurança de 28 semanas para comparar o salmeterol *versus* placebo no tratamento da asma, em adição à terapia de manutenção

habitual. O objetivo foi o de observar os eventos adversos sérios relacionados à asma e que puseram em risco a vida dos pacientes. O estudo incluiu aproximadamente 26.000 pacientes e demonstrou um risco relativo de morte 4,4 vezes maior relacionado ao grupo salmeterol em relação ao placebo. Outro estudo randomizado, realizado no Reino Unido, comparando o uso de salmeterol com o de salbutamol, com 25.000 pacientes, mostrou que houve mortalidade maior no grupo dos que receberam salmeterol, mas com diferenças estatisticamente não significativas⁽⁸⁾.

Já em 2005, a FDA havia publicado um alerta sobre o risco de causar paradoxalmente a exacerbação de crises asmáticas e a morte por asma no uso de medicamentos agonistas beta-2 de longa duração, notificando os fabricantes de medicamentos contendo salmeterol para atualizarem suas bulas, alertando pacientes e profissionais sobre tais riscos⁽⁹⁾. Em 2010, entre as recomendações que deverão passar a constar na bula é que o uso de agonistas beta-2 de longa duração é contraindicado isoladamente, sem o uso concomitante de corticosteróides inalatórios e deve ser retirado da terapia tão logo se alcance o controle da asma e que, em crianças e adolescentes que necessitem desses medicamentos, deve ser empregado uma combinação com doses fixas que contenham simultaneamente um corticosteróide

inalado e um agonista beta-2 de longa duração para garantir a conformidade⁽⁸⁾.

É importante ressaltar, ainda, algumas situações clínicas que exemplificam as peculiaridades e os cuidados que se deve ter na área pediátrica, como é o caso da síndrome de Kernicterus associada ao uso de sulfonamidas, da síndrome cinzenta do recém-nascido associada ao uso de cloranfenicol, da ação das quinolonas na cartilagem de crescimento e do efeito danoso das tetraciclina na formação dentária. Esses dados reforçam a importância da individualização da farmacoterapia apropriada à idade^(1,3).

Tendo em vista a relevância do tema, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre a utilização dos medicamentos *off label* e não licenciados na Pediatria.

MÉTODOS

A revisão baseou-se nos estudos publicados em inglês, português e espanhol. Nas bases LILACS e Scielo foram utilizadas as combinações de termos preparações de medicamentos, prescrição de medicamentos e bula de medicamentos e *off label*, já na base Medline foram pesquisados os artigos pela combinação dos termos *off-label drugs, unlicensed drugs, drug preparations, combinados com children, paediatric prescribing*.

Foram selecionados 30 artigos e incluídos os que apresentavam os

seguintes critérios: a) ter dados de prevalência de prescrições de medicamentos *off label* e/ou medicamentos não licenciados em crianças hospitalizadas; b) ter sido publicado como artigo original nos últimos cinco anos (janeiro de 2005 a dezembro de 2010); c) não conter apenas prevalência de prescrições de classes de medicamentos ou medicamentos específicos.

A data de corte foi escolhida com a intenção de levantar os artigos mais recentes.

RESULTADOS

Após observação dos critérios de inclusão, foram selecionados 13 artigos. As características gerais dos artigos selecionados como desenho do estudo, número de pacientes, total de prescrições e prevalências das prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados estão descritas no Quadro 1, por país, em ordem cronológica.

Foram encontrados 13 estudos de 10 diferentes países, sendo a maioria europeus (n=7). O número de pacientes variou de 34 a 355.409 e a idade de zero a 18 anos. O número de prescrições não foi informado em uma publicação.

O período de duração das investigações variou de quatro semanas a dois anos e a maioria (n=12) foi de estudos prospectivos realizados tanto em consultório pediátrico quanto em

unidades de internação, como também em centros de tratamento intensivo.

Quadro 1: Prevalências identificadas nos estudos e características gerais

País	Autores	Desenho	Prescrições (%)		
		nº pacientes	Total	OL ^a	NL ^b
Alemanha	Hsien <i>et al.</i> ¹⁰	Prospectivo 417	1.812	31,0	-
	Mühlbauer <i>et al.</i> ¹¹	Prospectivo 288.602	1.429.981	3,2	-
Brasil	Santos <i>et al.</i> ⁵	Prospectivo 272	1.450	39,6	5,5
Espanha	López-Martinez <i>et al.</i> ¹²	Prospectivo 48	236	50,0	13,0
Estados Unidos	Shah <i>et al.</i> ¹³	Retrospectivo 355.409	ni ^c	78,7	-
Finlândia	Lindell-Osuagwu <i>et al.</i> ¹⁴	Prospectivo 108	629	36,0	13,0
Índia	Jain <i>et al.</i> ¹⁵	Prospectivo 600	2.064	50,6	-
	Bavdekar <i>et al.</i> ¹⁶	Prospectivo 300	2.237	70,6	-
Itália	Pandolfini <i>et al.</i> ¹⁷	Prospectivo 6.249	8.476	17,0	-
	Dell'Aera <i>et al.</i> ¹⁸	Prospectivo 34	176	50,5	12,0
Reino Unido	Wong <i>et al.</i> ¹⁹	Prospectivo 1.894	5.976	12,0	
Sérvia	Bajcetic <i>et al.</i> ²⁰	Prospectivo 544	2.037	47,0	11,0
Suíça	Di Paolo <i>et al.</i> ²¹	Prospectivo 60	483	25,0	24,0

^a OL (*Off label*); ^b NL (não licenciados); ^c ni (não informado).

O total de prescrições analisadas variou de 176 a 1.429.981 e a prevalência de prescrições de medicamentos *off label* apresentou proporções de 3,2 a 78,7%. A variação da prevalência de prescrições de medicamentos não licenciados foi mais baixa, de 5,5 a 24,0%. Seis não avaliaram prescrições de medicamentos não licenciados^(10,11,13,15-17) e uma considerou os não licenciados como *off label* com prevalência de 3,2% em 1.429.981 prescrições⁽¹⁹⁾. No estudo realizado no Reino Unido não foi

informado separadamente as prevalências, sendo a prevalência total de medicamentos *off label* e não licenciados de 12%⁽¹⁹⁾.

Os medicamentos mais prescritos como *off label* foram os da classe dos anti-hipertensivos, anti-infecciosos e antitussígenos/expectorantes. No Brasil, as classes terapêuticas mais frequentes foram os diuréticos, antibióticos e anti-helmínticos e os medicamentos mais prescritos foram ácido fólico, cimetidina e ceftriaxone. Para os não licenciados, a variação entre os estudos foi grande,

mas a cafeína foi mencionada em cinco estudos entre os mais comumente utilizados. No Brasil, o captopril, a nifedipina e o ácido ursodeoxicólico foram os mais prescritos.

As principais razões para as prescrições dos medicamentos configurarem como *off label* foram: falta de informações para o uso em crianças; administração por via alternativa; e inadequação das dosagens recomendadas. Para as prescrições dos medicamentos não licenciados, foram: requisição especial de medicamento em aguardo de licença para casos individuais e modificação do medicamento licenciado. No Brasil, a mais frequente foi a discrepância entre dose/freqüência para *off label* e, para os não licenciados foi o critério: "segurança e eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas"⁽⁵⁾.

Além da alta prevalência, foi observada também incidência mais alta de reações adversas em pacientes em uso de pelo menos um medicamento *off label* e não licenciado do que naqueles em uso de medicamentos licenciados. A incidência de reações adversas foi de até 28% e as reações mais comuns foram erupções cutâneas e síndrome de Cushing⁽⁵⁾.

DISCUSSÃO

É expressiva a dificuldade de comparação entre as prevalências dos medicamentos *off label* e não licenciados

de um país para outro e até mesmo entre os estudos de um mesmo país, principalmente pela diferença de metodologia adotada, mas também pela falta de consenso entre as definições de medicamentos *off label* e não licenciados e pela diferença entre as faixas etárias avaliadas, alguns agrupando indivíduos em extensa faixa etária.

O uso dos medicamentos *off label* é maior e mais comum do que o uso de medicamentos não licenciados e envolve grupos terapêuticos de muita importância clínica e de ampla utilização, ressaltando-se, assim, a acentuada dificuldade de padronização dos medicamentos nos hospitais não só no Brasil como em países desenvolvidos, devido ao limitado número de medicamentos licenciados para crianças.

A prescrição, por especialistas, de novos medicamentos ou medicamentos pouco utilizados e a baixa idade são frequentemente descritos como fatores de risco para uso de medicamentos *off label* e não licenciados. Há alta incidência de reações adversas em crianças hospitalizadas tratadas com medicamentos *off label* e não licenciados, requerendo intervenções terapêuticas mais rígidas e mudanças no regime terapêutico^(1,3,5).

A comparação direta entre as prevalências identificadas nas publicações não foi possível, uma vez que os estudos foram conduzidos em diferentes cenários e também pela disponibilidade de formulações de

medicamentos de uso pediátrico, com restrições e proibições de comercialização diferentes em cada país. Ainda assim, mostraram que a prevalência de prescrições desses medicamentos é alta e envolve representativas quantidades de medicamentos, sendo, portanto, um fator de preocupação, pois uma dose excessiva pode aumentar o risco de reações adversas e uma subdose pode não ser eficaz terapêuticamente, como por exemplo doses subótimas de antibióticos que podem não só não curar as infecções como também selecionar bactérias resistentes.

O uso de medicamentos não licenciados é necessário devido à falta de alternativas medicamentosas licenciadas, como é o caso do captopril, frequentemente citado nos estudos e um dos mais prescritos no Brasil para crianças com insuficiência cardíaca. O captopril é licenciado apenas sob a forma de comprimidos⁽⁴⁾; e como lactentes e crianças pré-escolares não estão aptas a engolir comprimidos, preparações extemporâneas são preparadas a partir do comprimido. Essas preparações não possuem dados de estabilidade e biodisponibilidade, aumentando o risco de reações adversas e erros a respeito da dose adequada^(4,5).

Em alguns países, como a Índia, o uso de medicamentos *off label* é ilegal, sendo necessária a renovação da aprovação regulatória para toda e qualquer nova indicação ou mesmo para

uma nova dosagem de um medicamento já licenciado⁽²²⁾. A prescrição desses medicamentos no Brasil não é ilegal, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas aumenta a responsabilidade do médico⁽²³⁾. Seu uso é muitas vezes essencial na prática pediátrica, pois frequentemente não há alternativa disponível. Os profissionais devem estar cientes de sua responsabilidade e ter conhecimento e experiência suficientes para mostrar que estão agindo racionalmente no tratamento de seus pacientes.

Implicações e perspectivas

A prescrição do medicamento *off label* e não licenciado para crianças muitas vezes é necessária. Os prescritores são confrontados com o dilema de prescrever medicamentos sem informação suficiente para dar-lhes segurança ou deixar seus pacientes sem terapia potencialmente efetiva e, às vezes, salvadora. Neste contexto, basear-se na literatura médica, na experiência prévia ou na opinião de especialistas pode ser apropriado para dar embasamento aos profissionais que prescrevem. A bula é uma fonte de informação, mas não é fator determinante de prescrição adequada, e menos ainda um substituto do julgamento médico^(1,2,4).

A alta prevalência de prescrição de medicamentos *off label* e não licenciados deve ser interpretada com

cuidado, evitando-se o rótulo injusto de prescrição indevida ou incorreta. Devido à ausência de estudos bem conduzidos, é comum a discrepância entre as informações contidas nas bulas e as contidas em protocolos, algumas vezes mais baseadas em experiências do que em evidências. Ou seja, o desvio em relação às informações do produto não pode ser rotulado como erro de prescrição^(5,11,12).

Desta forma, até que um número mais alto de medicamentos seja licenciado para crianças, a experiência na prescrição de um medicamento *off label* ou não licenciado por um grupo de especialistas pode contribuir para a conduta em meio à falta de informações^(11,12).

Algumas iniciativas estão sendo tomadas na tentativa de solucionar o problema, como o *Food and Drug Administration Modernization Act* (FDAMA), que incentiva financeiramente a indústria farmacêutica a avaliar medicamentos em crianças a partir do prolongamento do tempo de vigência de patentes e da construção de infraestrutura para realização dos ensaios clínicos⁽²⁾. Também com o objetivo de normatização dos estudos farmacológicos e clínicos, a FDA vem investindo nessa área para que, ao ser lançado no mercado, o medicamento contenha o mínimo de segurança e confiabilidade no uso pediátrico^(3,4,24).

Em dezembro de 2007, foi lançada a iniciativa global *Make*

medicines child size, para melhorar o acesso de menores de 15 anos a medicamentos mais seguros e eficazes, com divulgação de uma lista de medicamentos essenciais às crianças, reunindo 206 medicamentos considerados seguros para uso infantil^(5,13,24). Na União Europeia, a *European Medicines Agency* (EMA) criou a iniciativa *Better Medicines for Children*, que entrou vigor em 2007, regulamentando a obrigatoriedade de investigação pediátrica para todos os novos medicamentos desenvolvidos para adultos e com potencial para serem usados em crianças^(10,24).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura permite confirmar que o uso desses medicamentos na Pediatria também é um problema em países desenvolvidos e envolve classes terapêuticas importantes e amplamente prescritas. Mais esforços e estudos sobre formulações adequadas, medicamentos eficazes e seguros na Pediatria são necessários para que crianças possam receber a assistência que melhor atenda às suas necessidades, assim como as dos adultos. Devem ser incentivadas novas pesquisas que revelem mais detalhes sobre o uso e principalmente os riscos dos medicamentos *off label* e não licenciados, visto que os riscos e os benefícios ainda não estão claros.

É essencial a cooperação entre a indústria farmacêutica, órgãos de regulação, pesquisadores clínicos, profissionais de saúde e pais, para garantir que pacientes pediátricos recebam o tratamento com eficácia comprovada e baixos riscos de reações adversas. Caso contrário, estará sendo

negado às crianças o direito de serem tratadas adequadamente. Além disso, investigações e informações científicas que embasem as atitudes e experiências da equipe multidisciplinar são úteis para contribuir para o uso racional de medicamentos na faixa etária pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. Wertheimer A. Off-label prescribing of drugs for children. *Curr Drug Saf.* 2011; 6(1): 46-48.
2. Pixten W, Nys H, Dierickx K. Regulation trust in pediatric clinical trials. *Med Health Care Philos* 2008; 11(4): 439-44.
3. 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; 5:703-18.
4. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr* 2009; 85(3): 229-35.
5. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(11): 1111-8.
6. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006.
7. Silva P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
8. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010; 362: 1169-1171.

9. Advair D, Advair HFA, Brovana, Foradil, Serevent Diskus, and Symbicort Information (Long Acting Beta Agonists). [08 jun 10]. 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>>.
10. Hsien L, Breddeman A, Frobel Ak, Heusch A, Schimidt 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.
11. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(3): 25-31.
12. López-Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp* 2005; 29:26-9.
13. Shah S, Hall M, Goodman DM *et al.* Off label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(3): 282-290.
14. 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.
15. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr* 2008; 75(11): 1133-6.
16. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2009; 76(11): 1113-8.
17. Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, Cazzato T, Bonati M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2005; 94: 753-7.
18. 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: 361-7.

Ferreira, L. A. Ibiapina, C. C. Fagundes, E. D. T. Machado, M. G. P. Revista Eletrônica de Farmácia Vol. VIII (3), 114 - 126, 2011

19. Wong IC, Basra N, Yeung VW, Cope J. Supply problems of unlicensed and off-label medicines after discharge. Arch Dis Child 2006; 91: 686-8.
20. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, *et al.* Off-label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 775-9.
21. 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.
22. Sharma DC. Indian experts protest against off-label drug use. The Lancet 2004; 363:1372.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos. [acesso 20 set. 09]. Brasília; 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>
24. Zajicek A. The National Institutes of Health and the Best Pharmaceuticals for Children Act. Paediatr Drugs 2009; 11(1):45-7.