

PERFIL DAS PRESCRIÇÕES DE ANTIMICROBIANOS EM REGIME OFF- LABEL PARA CRIANÇAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

OFF-LABEL PRESCRIBING OF ANTIBIOTICS FOR CHILDREN IN A UNIVERSITY HOSPITAL

PERFIL DE PRESCRIPCIÓNES DE AGENTES ANTIBACTERIANOS EN RÉGIMEN OFF-LABLE PARA NIÑOS EN HOSPITAL UNIVERSITARIO

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil de prescrição de antimicrobianos em regime off-label na população pediátrica de um Hospital Universitário, identificando os subgrupos terapêuticos, as indicações, as posologias mais frequentes, bem como a faixa etária dos pacientes envolvidos.

Metodologia: Estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo das prescrições médicas da unidade de internação pediátrica do hospital, utilizando a técnica de pesquisa documental. Os dados foram coletados de 246 controles de prescrição de antimicrobianos (formulários específicos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar) do período de janeiro a dezembro de 2008. O formulário específico utilizado na pesquisa para coleta das variáveis estudadas foi elaborado pelos pesquisadores. Os fármacos identificados foram classificados de acordo com o Sistema Anatômico e Terapêutico Químico. Para identificar o regime off-label, consultou-se o bulário on line da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resultados: Tratando-se de prescrição de antimicrobianos em regime off-label, a frequência do uso foi de 13,5%, considerando-se indicação e posologia pediátricas não autorizadas na bula. Contudo, considerando-se os usos em termos diferentes do recomendado nas bulas, incluindo dose, a frequência atingiu 35%. A maior frequência de uso off-label foi encontrada para lactentes. A subclasse terapêutica mais prescrita foi a das cefalosporinas.

Conclusão: Verificou-se uma frequência significativa de prescrições de antimicrobianos em regime off-label para pacientes lactentes, e o maior problema relacionado à segurança da farmacoterapia foi a sobredose, especialmente nos pacientes com idades entre 29 dias e dois anos.

Descritores: Prescrição de medicamentos, Uso de medicamentos, Agentes antibacterianos.

ABSTRACT:

Objective: To describe the profile of off-label prescribing of antibiotics for children in a university hospital, identifying therapeutic subgroups, indications and the most frequent dosages, as well as the age of the patients.

Methods: It was a descriptive, quantitative and retrospective study on prescribing of antibiotics in the paediatric unit at hospital, using the technique of documentary research. Data were obtained from 246 prescribing controls of antibiotics (Committee of hospital infection control), during the period analyzed (January to December, 2008). A specific spreadsheet was developed by the researchers to obtain the variables. The drugs were classified according to the Anatomical and Therapeutic Chemical System. To identify the off-label prescribing, it was consulted the database from National Agency of Health Surveillance.

Results: The frequency on off-label prescribing of antibiotics was 13.5%, considering only paediatric indications and dosage. However, considering all uses, the frequency achieved was 35%. The highest frequency of off-label prescribing was verified on children from 28 days to 2 years old and the cephalosporins were more frequent therapeutic subclass.

Conclusion: It was detected a significant frequency of off-label antibiotics prescriptions. The biggest problem related to the pharmacotherapy security was the overdose, especially, it was verified on the group of children from 28 days to 2 years old.

Descriptors: Drugs prescriptions, Drug utilization, Anti-Bacterial Agents.

RESUMEN:

Objetivo: Describir la incidencia del uso fuera de indicación (off-label) en las prescripciones de antimicrobianos a pacientes pediátricos de um hospital universitario, identificando los subgrupos terapêuticos,

1. Universidade Federal de Pernambuco

2. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco

Autor para correspondência:
Maísa Cavalcanti Pereira
Universidade Federal de Pernambuco

E-mail:
maisa_cavalcanti@hotmail.com

indicaciones, dosis y edades más frecuentes entre los incluidos.

Metodología: Un estudio descriptivo, cuantitativo y retrospectivo de recetas médicas de la unidad de hospitalización pediátrica del referido hospital, mediante la técnica de investigación documental. Fueron seleccionados al azar 246 controles de prescripción de antimicrobianos (formularios específicos de la comisión de control de infección hospitalaria), correspondientes al período de enero a diciembre de 2008. Para recogida de las variables estudiadas se utilizó un formulario específico elaborado por los mismos investigadores. Los fármacos identificados fueron clasificados de acuerdo con el sistema Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC). Para identificar el régimen off-label, se buscó referencia en la lista electrónica de bulas (Bulário Online) de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária para el análisis de las prescripciones.

Resultados: En el caso de la prescripción de antimicrobianos en esquema off-label,

la frecuencia de uso fue del 13,5%, teniendo en cuenta la indicación y dosis no autorizadas para el tratamiento en pediatría. Sin embargo, teniendo en cuenta los usos distintos de lo recomendado en los prospectos, incluyéndose la dosis, la frecuencia alcanzó el 35%. La mayor frecuencia de uso off-label se encontró en los pacientes lactantes. La subclase cefalosporinas fue el tratamiento más recetado.

Conclusión: Se observó una frecuencia significativa de prescripciones de antimicrobianos en esquema off-label para pacientes lactantes. El mayor problema relacionado con la seguridad de la farmacoterapia fue la sobredosis, particularmente en los pacientes con edades entre 29 días e 2 años.

Descriptores: Prescripciones de Medicamentos, Utilización de Medicamentos, Agentes antibacterianos.

INTRODUÇÃO

A prescrição racional de medicamentos, seja para adultos ou crianças, deve ser baseada na necessidade do tratamento, na eficácia e efetividade terapêutica do medicamento, na posologia adequada para a obtenção do efeito desejado, bem como na forma farmacêutica mais conveniente para o paciente, de forma a culminar em uma escolha eficaz, segura e com menor custo possível⁽¹⁾.

Esses critérios precisam ser rigorosamente seguidos, especialmente quando o paciente em questão é uma criança⁽²⁾, uma vez que as contínuas modificações fisiológicas, decorrentes da dinâmica do desenvolvimento delas, podem contribuir para modificar as ações e os efeitos dos medicamentos, tornando-as especialmente vulneráveis a reações adversas⁽³⁾.

Dessa forma, fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica. Sobretudo a idade e o estágio de desenvolvimento do público pediátrico interferem de forma peculiar na farmacocinética dos fármacos neste grupo populacional. Com isso, as variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, atividade enzimática e hepática contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos⁽²⁾.

Apesar das crianças apresentarem diferenças significativas na farmacocinética, os estudos sobre farmacoterapia racional nas diversas etapas do seu crescimento ainda é muito fragmentado e, muitas vezes, incipiente quando comparado aos estudos com a população adulta. Visto que poucos estudos são realizados nos diferentes grupos pediátricos, para a maioria dos fármacos não há informações suficientes que possam orientar seu uso seguro em pacientes nessa faixa etária. Por essa razão, as crianças têm recebido a denominação de "órfãos da terapêutica"⁽⁴⁾.

Nesse contexto, na prática clínica, a prescrição e a utilização de fármacos nas faixas etárias pediátricas, frequentemente, são baseadas em extrapolações das doses de adultos, bem como em alterações das formas farmacêuticas para ajustá-las às necessidades do público infantil. Tais práticas favorecem o tratamento ineficiente, o aumento do risco de toxicidade ou de reações adversas a medicamentos (RAM)⁽⁵⁾.

Estima-se que cerca de três quartos dos medicamentos prescritos para crianças não possuam informações suficientes para sua prescrição racional⁽⁴⁾. Nesse sentido, um aspecto importante que merece ser destacado é a utilização de medicamentos em regime off-label, que está associada ao risco aumentado de reações adversas⁽⁶⁾ – estima-se que 23% a 60% de tais medicamentos estejam envolvidos em RAM observadas na faixa etária pediátrica⁽⁷⁾.

Segundo Duarte e Fonseca⁽⁴⁾, o uso em regime off-label se caracteriza pela utilização de medicamentos de forma diferente da preconizada na bula autorizada pela autoridade sanitária competente em relação à faixa etária, dose, posologia, via de administração e indicação.

Os estudos indicam que os anti-infecciosos sistêmicos constituem a principal classe farmacológica envolvida em intoxicações e

reações adversas a medicamentos em crianças, merecendo, portanto uma atenção especial em sua prescrição^(3,8,9).

Diante da problemática exposta, esta pesquisa teve como objetivo descrever o perfil das prescrições de antimicrobianos em regime off-label para crianças internadas, identificando-se os subgrupos terapêuticos, as indicações, as posologias mais frequentes, bem como a faixa etária dos pacientes envolvidos.

MÉTODOS

Este foi um estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo das prescrições médicas da unidade de internação pediátrica de um Hospital Universitário em Pernambuco, no qual foi utilizada a técnica de pesquisa documental. A unidade de internação pediátrica desse hospital possuía 22 leitos, com taxa média de ocupação de 37%, tempo médio de internação de cinco dias e média de prescrições, contendo antimicrobianos, em torno de 620 por ano.

Os dados do estudo foram coletados a partir das prescrições médicas e dos controles de prescrição de antimicrobianos das crianças internadas na enfermaria pediátrica do hospital, no período de janeiro a dezembro de 2008. O referido controle de prescrição de antimicrobianos é um formulário interno, elaborado para utilização pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, do qual constam tanto dados do paciente quanto informações referentes à antibioticoterapia. Com o objetivo de facilitar a coleta e a análise geral dos dados, os pesquisadores elaboraram um instrumento de coleta específico no estilo formulário, o qual englobou as seguintes variáveis: idade, massa corporal, gênero, topografia da infecção, princípio ativo do medicamento, dose, posologia e via de administração.

Um dos critérios de inclusão no grupo de estudo foi a faixa etária dos pacientes, a qual compreendeu o intervalo de 0 a 12 anos. As idades foram subdivididas nas seguintes categorias: recém-nascidos (0-28 dias), lactente (29 dias- 2 anos), pré-escolar (maiores de 2 anos até 7 anos), escolar (maiores de 7 anos até 10 anos) e pré-puberal (maiores de 10 anos até 12 anos).

Para estimar a massa corporal dos pacientes, foi utilizada como parâmetro a tabela de peso e estatura da Organização Mundial da Saúde⁽¹⁰⁾.

Os fármacos identificados foram classificados de acordo com o Sistema Anatómico e Terapéutico Químico (código ATC). Para identificar o regime off-label, utilizaram-se a definição e características consideradas por Duarte e Fonseca (2008)⁽⁴⁾, e consultou-se o bulário on line da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A amostragem foi realizada de maneira aleatória simples, através de sorteio das prescrições médicas que continham pelo menos um antimicrobiano no período pesquisado. Assim, a amostra obtida foi composta por 246 prescrições médicas (39% de um universo de 634 prescrições).

Esta pesquisa seguiu as diretrizes e normas da Resolução CNS nº 196/96, aprovada pelo do Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição Hospitalar pesquisada sob nº 118/2009.

RESULTADOS

Foram analisadas 246 prescrições médicas, que totalizaram 288 antimicrobianos, contemplando doze subclasses terapêuticas.

A frequência do uso de antimicrobianos em regime off-label, considerando apenas a indicação e a posologia não autorizadas na bula, foi de 13,9%. O principal problema verificado foi inexistência de posologia adequada para faixa etária em questão. Em menor frequência, constatou-se a prescrição de antimicrobianos sem indicação expressa na bula para uso pediátrico.

Resalta-se que, ao considerar todos os usos em termos diferentes ao recomendado nas bulas (indicação, posologia e dose), a frequência alcançou 35,4%. O problema mais frequente nas prescrições médicas foi a sobredose para crianças, conforme tabela 1

Regime off label	n=	Frequência
Indicação	6	5,9%
Posologia	34	33,3%
Sobredose	55	53,9%
Subdose	07	6,9%
Total	102	100,00%

Tabela 1: Regime off-label dos antimicrobianos prescritos.

A diferença verificada entre as frequências no uso de regime off-label foi marcante. De acordo com as subcategorias de idade estabelecida, os lactantes apresentaram a maior frequência (42,57%) e o principal problema verificado foi a sobredose, conforme tabela 2.

Faixa etária	Indicação n= (%)	Posologia n= (%)	sobredose n= (%)	subdose n= (%)
Recém-nascido (0-28 dias)	0	0	1 (0,98%)	0
Lactente (29 dias-2 anos)	5 (4,95%)	13 (12,75%)	22 (21,57%)	4 (3,92%)
Pré-escolar (2-7 anos)	1 (0,99%)	9 (8,82%)	22 (21,57%)	2 (1,96%)
Escolar (7-10 anos)	0	1 (0,98%)	2 (1,96%)	0
pré-puberal (10-12 anos)	0	2 (1,96%)	2 (1,96%)	0
Não informado	0	9 (8,82%)	6 (5,95%)	1 (0,98%)
Total	6 (5,9%)	34 (33,33%)	55 (53,92%)	7 (6,86%)

Tabela 2: Faixa etária dos pacientes pediátricos e o tipo de regime off label prescrito.

Por outro lado, as prescrições para recém-nascidos apresentaram a frequência mais baixa (0,99%). Contudo, para quase todas as idades, o problema da sobredose foi predominante.

No total, foram dezesseis subclasses terapêuticas prescritas na amostra avaliada. A ocorrência de regime off label foi constatada em 12 subclasses, sendo que a frequência mais elevada foi a subclasse das cefalosporinas (39,2%) na qual se constatou a discordância entre a bula e o regime prescrito em relação à posologia e à dose.

Os problemas, em relação à indicação, se limitaram às subclasses dos antifúngicos triazólicos, das penicilinas e inibidor da beta-lactamase e das quinolonas. Em duas prescrições médicas para lactantes, o fármaco Piperacilina e Tazobactam foi indicado, apesar da bula destacar que ele era expressamente contraindicado.

A frequência da prescrição de antimicrobianos em termos diferentes ao preconizado na bula autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o uso em crianças, segundo subclasse terapêutica, foi descrita na tabela 3.

Subclasse terapêutica	Frequência (n=)	Indicação (n=)	Posologia (n=)	Sobredose (n=)	Subdose (n=)
Aminoglicosídeo	12,75% (13)	0	11	2	0
Antifúngico poliênico	0,98% (1)	0	1	0	0
Antifúngico triazólico	4,91% (5)	1	1	3	0
Penicilina	17,65% (18)	0	1	16	1
Penicilina+ Inibidor da Beta-Lactamase	5,89% (6)	4	0	2	0
Cefalosporina	39,22% (40)	0	16	24	0
Hidrazidas	0,99% (1)	0	1	0	0
Macrolídeos	5,89% (6)	0	2	2	2
Sulfonamidas	6,87% (7)	0	1	4	2
Carbapenêmicos	0,99% (1)	0	0	1	0
Quinolonas	0,99% (1)	1	0	0	0
Nitroimidazol	2,95% (3)	0	0	1	2
Total	100% (102)	6	34	55	7

Tabela 3: Frequências das subclasses terapêuticas dos antimicrobianos prescritos em regime off label.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a frequência observada de medicamentos utilizados em regime off-label foi inferior às pesquisadas já realizadas no Brasil. No estudo de Carvalho et al.⁽³⁾ (2003), a frequência foi de 49,5% para pacientes pediátricos internados em Unidade de Terapia Intensiva, enquanto no estudo de Santos et al (2008), a frequência foi mais elevada: 82,6%⁽⁶⁾.

Nas pesquisas internacionais, existe uma larga variação na frequência, inclusive, dentro da União Europeia (UE), conforme indicam os estudos realizados na Holanda e na Itália. Em unidades neonatais da Itália, foi verificada a frequência de 27,8% de medicamentos em regime off-label⁽¹¹⁻¹²⁾. Na Holanda, por sua vez, 28% dos medicamentos não estavam licenciados para crianças e 92% das crianças hospitalizadas foram tratadas em algum momento com medicamentos contraindicados para o uso pediátrico⁽¹³⁾.

Resalta-se que essas diferenças encontradas nas frequências do regime off-label, no Brasil e em outros países, pode ser justificada, em parte, devido à restrição desta pesquisa na classe terapêutica dos antimicrobianos. Além disso, este estudo analisou apenas prescrições médicas de pacientes internados em enfermarias.

Por outro lado, foi verificada a semelhança com os resultados do estudo de Carvalho et al⁽³⁾ (2003) em relação às proporções de uso não licenciado. Nesse estudo, os pesquisadores verificaram que 10,5% dos medicamentos prescritos não eram aprovados para uso pediátrico, sendo próximo ao resultado encontrado neste estudo (13,9%).

No tocante à não conformidade com a dose, o problema mais frequente de regime não padronizado representou 60,8% dos casos desta pesquisa. Esse resultado é superior ao encontrado nas unidades neonatais na Itália, que registrou 45%⁽¹¹⁾.

Por outro lado, na pesquisa de Santos et al,⁽⁶⁾ a divergência entre dose e posologia recomendadas pelas bulas e a prescrição médica representaram 68,8% dos casos, sendo também as formas mais frequentes de regime off-label, e os antimicrobianos foram a classe mais prescrita. Assim, os

resultados deste estudo verificaram a predominância na discordância de posologia e dose, todavia numa frequência mais elevada, com 94,1%.

É importante ressaltar que, embora o uso off-label seja uma questão complexa e, necessariamente, não seja sinônimo de uso inapropriado, a alta frequência pode predispor ao aumento no risco de aparecimento de reações adversas a medicamentos. Estima-se que 23% a 60% dos medicamentos em regime off-label estejam associados às reações adversas observadas na faixa etária pediátrica^(6,8). Adicionalmente, os antimicrobianos constituem a principal classe farmacológica presente em intoxicações e RAM em crianças^(1,8,9).

Apesar de as reações adversas não terem sido objeto deste estudo, é importante ressaltar os resultados de algumas pesquisas internacionais e nacionais para contextualizar a discussão dessa problemática – a incidência de reações adversas em crianças associada ao uso de medicamentos em regime off-label.

Na Inglaterra, uma pesquisa verificou que um terço das reações adversas em crianças e adolescentes ocorreram no uso de medicamentos no regime off-label⁽¹²⁾. Em outro estudo semelhante realizado na Holanda, a frequência de RAM nas crianças internadas foi de 18%⁽¹³⁾, enquanto no Brasil essa associação constatou um risco relativo de 2,44%⁽⁶⁾.

Portanto, destaca-se que esse risco deve ser considerado, especialmente porque a maior frequência de regime off-label, nesta pesquisa, estava relacionada a lactantes (42,57%), e o principal problema verificado foi a sobredose.

Por fim, enfatiza-se que a relevância atual dessa problemática para a saúde pública ficou evidente com a criação da primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, em 2007, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (2009). Tal lista incluiu também estudo das necessidades de pesquisas nessa área, além de uma campanha intitulada “Make Medicine Child Size”, com finalidade de alertar a população para a questão⁽¹⁴⁾.

Na União Europeia, em 2007, a European Medicines Agency (EMA) implementou o Programa “Better Medicines of Children”, regulamentando a obrigatoriedade de estudos em todos os medicamentos necessários à população pediátrica⁽¹⁵⁾.

Com relação ao Brasil, ainda não existe uma política específica que estimule a pesquisa clínica na faixa etária pediátrica. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária também não dispõe de regulamentação específica para prevenção do uso de medicamentos em regime off-label em crianças. Destaca-se que essa falta de regulamentação e de políticas adequadas pode contribuir para aumentar o risco da ocorrência de reações adversas e intoxicações nesta faixa etária no país⁽¹⁶⁾.

Apesar dos riscos envolvidos nessa prática, o problema não tem despertado maiores preocupações na comunidade científica brasileira e nas autoridades sanitárias nacionais. Dessa forma, faz-se necessário uma discussão ampla sobre a problemática, envolvendo médicos, farmacêuticos, indústrias farmacêuticas e autoridades sanitárias do Brasil.

Diante do exposto, é extremamente importante que existam legislação sanitária e programas para nortear as indústrias farmacêuticas na pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos para atender às necessidades dos pacientes pediátricos, com a finalidade de promover a farmacoterapia racional.

CONCLUSÃO

Verificou-se uma frequência significativa de prescrições de antimicrobianos em regime off-label para pacientes lactentes; o maior problema relacionado à segurança da farmacoterapia foi a sobredose, especialmente nos pacientes com idades entre 29 dias e dois anos.

As subclasses terapêuticas que apresentaram maiores problemas em relação à segurança da farmacoterapia foram as cefalosporinas, os antifúngicos triazólicos, as penicilinas e inibidor da beta-lactamase e as quinolonas. Nos tratamentos com cefalosporinas, constataram-se problemas associados à posologia e à dose. Nas outras subclasses, o problema estava relacionado à indicação.

Os resultados do estudo corroboram com a importância da assistência conjunta de médicos e farmacêuticos hospitalares, no tocante ao acompanhamento farmacoterapêutico da população pediátrica, especialmente os lactentes, a fim de garantir a segurança dos tratamentos

antimicrobianos prescritos.

Nessa perspectiva, estudos futuros deverão contemplar as características do regime off-label e verificar a associação com o aparecimento de RAM e intoxicações. Ressalta-se que pesquisas realizadas em farmácias hospitalares podem fornecer informações a respeito da farmacoterapêutica pediátrica, servindo de subsídio para ações de promoção do uso racional de medicamentos com base na realidade local.

REFERÊNCIAS

1. Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? Rev. Assoc. Med. Bras., 2001, 47(4): 332-337.
2. Silva P. Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
3. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. J. Pediatría, 2003, 79(5):397-402.
4. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. Acta Pediat Port, 2008, 39:17-22.
5. Duarte D. Medicamentos para Crianças: A realidade actual na União Europeia. Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2006, 1:9-18. Disponível em <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/10437/443/1/art_1.pdf> Acesso em 25/08/2009, 22h00min.
6. Santos DB, Clavena A, Bonatti M, Coelho HLL. Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. European Journal of Clinical Pharmacology, 2008, 64: 1111-18.
7. Hitesh P, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. BMC Clinical Pharmacology, 2007, 7(9):1-11.
8. Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., 2004, 4(4): 341-349.
9. Toledo AS, Bergsten-Mendes GB, Oliveira HB, Costa SG, Vieira RJ, Romano-Liebar NS. Eventos adversos a medicamento em crianças: avaliação de fichas de atendimento de urgência, Hospital de Clínicas, Unicamp, 2001. Biblioteca Digital da Unicamp, 2003.
10. World Health Organization: Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854, Geneva, 1995, p. 452
11. Dell’Aera M, Gasbarro AN, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell’Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. Pharmacy World & Science, 2007, 29(4): 361-367.
12. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. Acta Paediatr, 1995, 84:438-41.
13. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children’s Hospital. Pediatrics, 108:1089-93, 2001.
14. World Health Organization (WHO). Make Medicine Child Size Disponível em <<http://www.who.int/childmedicines/en/>>. Acesso em 26 de agosto de 2009, 21h00min.
15. European Medicines Agency Paediatric Regulation. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500026493.pdf>. Acesso em 13/07/2011, 21h00min.