1. INTRODUÇÃO

Na atualidade o processo de aprovação e introdução de novos fármacos no mercado passa por várias etapas que visam garantir segurança e eficácia no seu emprego (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007; SPIELBERG; NIES, 1995). Infelizmente, para um grande número deles, a segurança e eficácia, que são garantidas para a população adulta, não o são para a população pediátrica (YEUNG, 2007). Para a última, com frequência, são utilizados fármacos sem a evidência científica adequada e sua farmacoterapia é muitas vezes realizada por meio da adaptação de formas farmacêuticas para uso adulto que podem, por sua vez, comprometer a biodisponibilidade do medicamento (TULEU, 2007).

A pouca disponibilidade de formulações adequadas para faixa etária pediátrica e a ausência de informações a respeito de segurança e eficácia para o seu emprego nessa população são fatores que podem contribuir para a ocorrência de eventos adversos quando se torna necessário ou imprescindível o tratamento medicamentoso. Dentre os eventos adversos podem ocorrer erros de dosagem, reações adversas e até mesmo ineficácia terapêutica (TULEU, 2007).

Nos últimos anos vários países têm buscado formas de enfrentar estas questões por meio de regulamentações e incentivos a pesquisas clínicas, envolvendo a população pediátrica, para possibilitar que esta tenha acesso a medicamentos seguros e eficazes (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1997; GAZARIAN et al., 2006; ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH / NEONATAL AND PAEDIATRIC PHARMACISTS GROUP STADING COMMITTEE ON MEDICINES, 2002).

O Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da USP (SFHU-USP), por meio da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), busca padronizar medicamentos que tenham evidência de eficácia e segurança para o tratamento de seus pacientes e elaborar protocolos de utilização de medicamentos visando seu uso racional.

No início de 2007, o SFHU-USP preocupado com a qualidade da farmacoterapia pediátrica e com a crescente demanda de solicitações de uso de medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** para uso nesta população, propôs um estudo de utilização de medicamentos a fim de conhecer as condições para as quais os medicamentos são prescritos em unidades pediátricas. O estudo iniciou-se na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal que admite pacientes instáveis hemodinâmicamente e que geralmente recebem grande número de medicamentos. A necessidade de reconhecer os padrões de utilização de medicamentos e de identificar alternativas licenciadas e com indicação para a população pediátrica culminou no desenvolvimento desta pesquisa.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Nos últimos anos a evolução das ciências farmacêuticas propiciou a introdução rápida e crescente de novos fármacos no arsenal terapêutico. Os efeitos relevantes do emprego dos novos produtos farmacológicos no tratamento de muitas enfermidades foram prontamente identificados, ampliando cada vez mais sua utilização (LAPORTE; TOGNONI; ROZENFELD, 1989).

A ocorrência de eventos adversos graves, relacionados ao uso desses produtos, possibilitou o conhecimento dos efeitos tóxicos dos fármacos, excipientes e veículos utilizados nas formulações e mostrou a necessidade de restringir seu emprego em algumas populações (CHOONARA; CONROY, 2002).

Tais episódios, além de despertarem a atenção para os possíveis riscos da utilização de medicamentos, levaram a adoção de uma série de medidas para a aprovação e comercialização de novas especialidades farmacêuticas, primeiramente, nos Estados Unidos e, depois, em outros países (ACKERS et al., 2007; GAZARIAN et al., 2006; O´DONNELL et al., 2002).

Nos Estados Unidos, a fim de assegurar a eficácia e a segurança dos novos fármacos, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência que regula a produção e comercialização de medicamentos para uso humano e veterinário e de cosméticos, exige que as novas entidades farmacológicas sejam testadas, primeiramente, em animais e, em seguida, em voluntários sadios e, finalmente, em pacientes selecionados. A agência também estabelece como os testes devem ser realizados (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007; SPIELBERG; NIES, 1995).

Os testes aos quais são submetidos os novos fármacos são divididos em etapas consecutivas, o que significa que a não aprovação em uma delas descarta, automaticamente, a passagem para a próxima, conforme ilustrado na figura 1 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007).

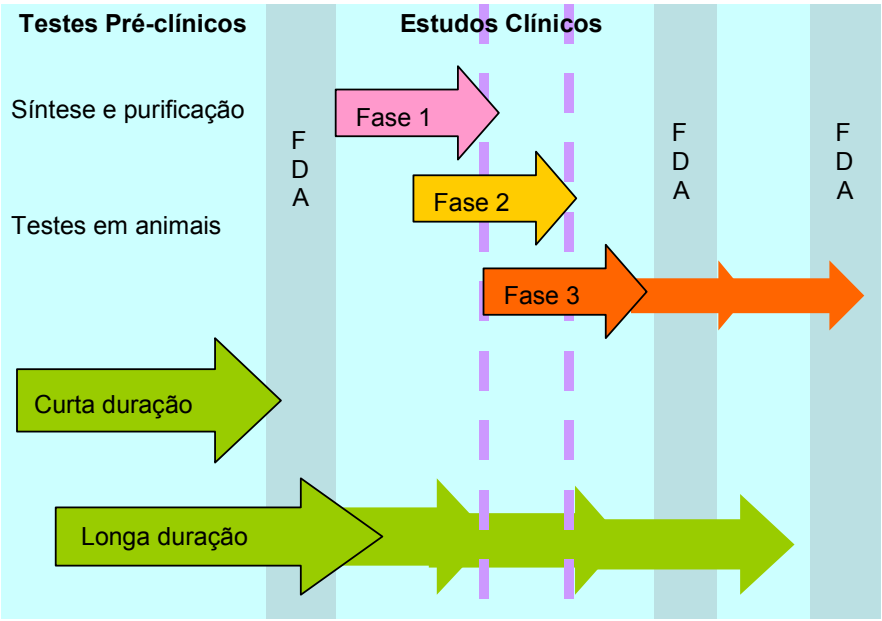


Figura 1. Processo de desenvolvimento de um novo fármaco.
Fonte: Adaptado de FDA's Center for Drug Evaluation and Research. *The New Drug Development Process:* Disponível em: http://www.fda.gov/cder/handbook/dev_rev.htm.

A primeira etapa é composta de testes pré-clínicos, visa avaliar a toxicidade, tem duração de um a cinco anos e envolve estudos *in vitro* e em animais.

Na segunda etapa executam-se os testes clínicos em um período que pode levar de dois a dez anos. Os testes clínicos são divididos em três fases:

- fase 1: o fármaco, na forma de medicamento, é testado em voluntários normais com a finalidade de avaliar aspectos relacionados à segurança, aos efeitos biológicos, aos parâmetros cinéticos e às interações;

- fase 2: o fármaco é administrado aos pacientes para avaliar sua eficácia terapêutica, posologia, cinética e metabolismo;

- fase 3: o fármaco é estudado em um número maior de pacientes, cerca de 500 a 3.000 indivíduos, para avaliar sua segurança e eficácia.

Com o término da segunda etapa, o medicamento poderá ser comercializado para as indicações testadas e aprovadas, iniciando-se a fase 4 ou de pós-comercialização. Nessa fase, o fármaco é utilizado por população maior e heterogênea e por tempo indeterminado (ROMANO-LIEBER, 2008; SPIELBERG; NIES, 1995).

A fase de vigilância pós-comercialização identifica: 1) efeitos que não tenham sido observados durante os estudos de fase 3 devido ao curto período de sua realização ou a homogeneidade dos pacientes incluídos nos estudos; 2) padrões de utilização; 3) indicações adicionais; etc (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2007; SPIELBERG; NIES, 1995).

Os estudos pré-comercialização, geralmente, não são conduzidos em populações pediátricas ou geriátricas; gestantes e lactantes, devido às questões éticas, logísticas e financeiras (WILSON, 1999).

No caso da população pediátrica, foco deste estudo, as principais dificuldades para a condução de ensaios clínicos são: 1) necessidade de um diálogo cuidadoso entre o investigador, a criança e seus responsáveis; 2) dificuldade de inclusão de sujeitos de pesquisa; 3) complexidade da estratificação destes entre as categorias: neonato, lactente, criança e adolescente; 4) necessidade de realocação dos sujeitos, por meio das categorias, no decorrer do estudo; 5) limitação de retorno financeiro para a indústria, uma vez que a população pediátrica, que utilizará o novo medicamento, poderá ser menor em relação à adulta; 6) custo das tarifas adicionais para a aprovação de novas indicações e 7) complexidade da realização dos ensaios, que devem ser conduzidos em hospitais pediátricos; demoram mais para serem desenvolvidos e demandam equipes com experiência em pediatria (BRASSICA, 2008; HOLDSWORTH, 2003, SALAZAR, 2003).

Na prática clínica, com frequência, a população pediátrica é submetida a tratamentos que empregam medicamentos que foram testados somente em adultos, colocando-a na posição de órfãs terapêuticas (WILSON, 1999).

Estima-se que 50% dos medicamentos prescritos para crianças não são licenciados para uso por essa população (YEUNG, 2007).

Os termos, não licenciado, *unlicensed*, e sem indicação, *off-label*, quando empregados à população pediátrica, englobam várias situações da prática diária, a saber:

- medicamentos **não licenciados** incluem: formulações extemporâneas; doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas para uso em adultos; ou uso de medicamentos contra-indicados, importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico (CHOONARA; CONROY, 2002);

- medicamentos **sem indicação**, envolvem indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento; doses diferentes das recomendadas, administração por via diferente da preconizada e em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado (CHOONARA; CONROY, 2002).

Na literatura, muitas vezes são utilizadas classificações distintas para categorizar os medicamentos como **não licenciados** e **sem indicação**. Bavdekar, Gogtay e Sadawarte (2008), que estudaram a utilização de medicamentos *off-label* em 600 crianças admitidas em enfermaria de hospital terciário em Mumbai, classificaram como medicamentos **sem indicação** aqueles prescritos em esquemas posológicos diferentes do preconizado, para indicações não descritas, por vias de administração distintas das especificadas e os que não apresentavam estudos em população pediátrica. De modo diferente, t'Jong e cols. (2001), que analisaram a utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** prescritos para 237 pacientes internados em enfermaria e unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital de ensino alemão, consideraram como **não licenciados** os medicamentos cuja forma farmacêutica sofreu modificação, formulações magistrais, medicamentos contra-indicados para uso em crianças e os que não continham informação sobre o uso nesta faixa etária. Os medicamentos **não licenciados** não foram classificados posteriormente quanto à indicação.

Recentemente Neubert e cols. (2008) verificaram a necessidade de definir e padronizar os termos "*unlicensed*" (**não licenciado**) e "*off-label*" (**sem indicação**). O assunto está em discussão, por um grupo de pesquisadores com experiência na realização de estudos relacionados à temática. Há falta de consenso para situações como: 1) se o uso de uma especialidade farmacêutica fora dos termos da licença deve ser considerado **sem indicação** ou **não licenciado**; 2) se o uso de uma especialidade farmacêutica em uma situação contra-indicada ou para a qual ainda não há indicação deve ser considerado como uso **sem indicação**, **não licenciado** ou nenhum das anteriores.

Preocupados com os eventos adversos que podem ser oriundos dessa prática e com base no aforismo hipocrático "*primo non nocere*", associações profissionais e órgãos sanitários, em diversos países, buscam alternativas para normalizar esse tipo de utilização (CECI et al., 2006; American Society of Hospital Pharmacists - ASHP, 1992).

Nos EUA, na Europa e, posteriormente, em outros países, como por exemplo, a Austrália, foram observadas ações a fim de alterar este cenário, ou seja, garantir a população pediátrica medicamentos seguros e eficazes (GAZARIAN et al., 2006; CONROY; MCINTYRE, 2005).

Na década de 90, nos EUA, iniciaram-se ações que foram caracterizadas, inicialmente, pela introdução de medidas voluntárias para estimular a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para pacientes pediátricos. Em 1997, diante do insucesso foi introduzido o *FDA Modernisation Act*, que também fornecia um incentivo econômico sob a forma de extensão por 6 meses do período de patente para os medicamentos que apresentassem indicações pediátricas aprovadas (CONROY, MCINTYRE, 2005).

No final da década de 90, com a experiência americana, na Europa foi constituída uma comissão, composta por membros do *Royal College of Paediatrics And Child Health* e *Neonatal And Paediatric Pharmacists*, que discutiram o assunto e concluíram a necessidade de elaborar normas legislativas como forma de garantir medicamentos seguros e eficazes para a população pediátrica (DUNNE, 2007).

Em 1999 os EUA, por meio do *Pediatric Rule*, exigiram que os novos medicamentos com potencial utilização em crianças fossem estudados para essa faixa etária (CONROY, MCINTYRE, 2005).

Apesar dessas iniciativas, a realização de ensaios clínicos nessa população, não é suficiente. Áreas de grande interesse terapêutico continuam negligenciadas, principalmente as que possuem como alternativas fármacos sem patente, com baixa venda ou para a população neonatal (DUNNE, 2007; CONROY, MCINTYRE, 2005).

Em 2000, na Europa, foram iniciadas as propostas para uma legislação que garantisse que os novos medicamentos, bem como aqueles que já estavam no mercado, atendessem as necessidades pediátricas. E em 2002 foi introduzida a consulta publica “Better Medicines for Children”, pelo Comitê para Medicamentos formado pelo *Royal College of Paediatrics And Child Health* e *Neonatal And Paediatric Pharmacists*, que buscava consolidar uma legislação para garantir medicamentos seguros e eficazes para crianças, por meio da realização de ensaios clínicos com suporte financeiro público e da criação de uma unidade na *European Medicines Evaluation Agency* (EMEA) responsável pelo desenvolvimento da iniciativa (DUNNE, 2007).

Em 2002, nos EUA, foram propostas diretrizes para viabilizar estudos que englobassem, também, os medicamentos sem patente e a população neonatal. Em 2005 iniciaram-se as discussões sobre as estratégias e requisitos para a condução de ensaios clínicos em neonatos (CONROY, MCINTYRE, 2005).

Na Europa, somente em 2007, houve a introdução da legislação para possibilitar o desenvolvimento de medicamentos para crianças de 0 a 17 anos e em 2008 foi publicada a lista de medicamentos sem patente que são prioritários para a realização de ensaios clínicos em crianças (DUNNE, 2007).

A regulação européia para medicamentos de uso pediátrico está em fase de implantação e tem por objetivo aumentar a disponibilidade de medicamentos, garantindo que sejam: a) efetivamente estudados nessa população; b) apropriadamente licenciados para uso pediátrico; c) possuam informação disponível

para sua utilização; d) não exponham crianças a ensaios clínicos desnecessários; e) não atrasem a aprovação para a população adulta, quando for o caso (DUNNE, 2007).

Essa regulação engloba vários aspectos inovadores, como por exemplo, o acesso à base de dados de ensaios clínicos pediátricos, o financiamento público para o estudo de medicamentos sem patente, a escolha e a inserção de um símbolo de “uso pediátrico aprovado” na embalagem do medicamento e o desencorajamento da suspensão da produção de especialidades licenciadas para crianças (DUNNE, 2007).

As ações americanas e européias para o enfrentamento da questão estão sumarizadas no quadro 1.

EUA	EUROPA
• 1990 - a FDA introduziu medidas voluntárias para encorajar a indústria farmacêutica a submeter informação pediátrica para aprovação para essa população. • 1997 - *FDA Modernisation Act* fornecia extensão por 6 meses do período de patente para medicamentos estudados para a população pediátrica de acordo com os requisitos da agência. • 1999 – "*Pediatric Rule*" exige que os fabricantes de novos medicamentos, com potencial utilização na população pediátrica, conduzam estudos a fim de obter evidências de segurança e eficácia para o seu registro e emprego nesta população. • 2002 – "*Best Pharmaceuticals for Children Act*" torna possível a condução de estudos para fármacos que não estão sob patente. • 2005 – "*Newborn Drug Development Iniciative"* – viabiliza a realização de ensaios clínicos na população neonatal.	• Final da década de 90 – a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) reconhece o problema. • 2000 – EMEA priorizaa realização de estudos na população pediátrica e identifica medidas que garantam acesso a medicamentos eficazes e seguros para esta população. • 2002 - "*Better Medicines for Children*", publicado pelo Comitê para Medicamentos formado pelo *Royal College Of Paediatrics And Child Health e Neonatal And Paediatric Pharmacists*, iniciou como consulta pública, posteriormente, transformado em legislação, propõe aumento da disponibilidade de medicamentos adequados para a população pediátrica. • 2007 – Introduziu nova legislação para viabilizar o desenvolvimento de medicamentos para crianças de 0 a 17 anos. • 2008 – publicou a lista de medicamentos sem patente, prioritária, para a realização de ensaios clínicos em crianças.

Quadro 1. Histórico das ações americanas e européias para a garantia de segurança e eficácia da farmacoterapia pediátrica.
Fonte: FDA's Center for Drug Evaluation and Research. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm; Acesso em: 13 nov 2008. European Medicines Agency. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/formulations.htm. Acesso em: 7 jan 2009.

Pesquisadores preocupados com a utilização de medicamentos *off-label*, seus riscos e impacto financeiro, buscaram estratégias, em nível institucional, para controlar e disciplinar sua utilização (GILLICK, 2009; ANSANI et al., 2006).

Ansani e cols. (2006) desenvolveram, em hospital universitário de Pittisburgh, uma forma de disciplinar a utilização de medicamentos *off-label*, visando garantir aos

pacientes segurança e eficácia no emprego desses medicamentos. O Comitê de Farmácia e Terapêutica (CFT) institucional foi a estrutura utilizada para a avaliação das solicitações de utilização de medicamentos *off-label*.

Nesse processo foi determinado que as solicitações de utilização de medicamentos *off-label* seriam avaliadas com base no rigor metodológico dos trabalhos científicos existentes para embasar sua utilização e seriam classificados em 4 categorias:

- aprovação para utilização e inclusão na relação dos medicamentos utilizados pela instituição com base na extensão racional do mecanismo farmacológico e por existência de adequada evidência (ensaio clínico);

- uso *off-label* inovador aprovado apenas para situações descritas em protocolo institucional, com monitoramento e para as quais existe uma base farmacológica racional; mas com evidência limitada ou na sua ausência;

- uso considerado experimental e que deve ser submetido ao comitê de pesquisa clínica institucional;

- uso inapropriado e considerado não permitido na instituição.

No entanto GILLICK (2009) considera que o processo proposto por Ansani e cols. (2006) é burocrático e inviável para todos os casos. Sugere controlar apenas o uso de medicamentos de alto custo e risco, como por exemplo, medicamentos produzidos por biotecnologia, enzimas recombinantes, citocinas e anticorpos monoclonais.

Na Austrália, uma organização independente, porém financiada pelo governo, denominada *New South Wales Therapeutic Advisory Group* (NSW TAG), cujo

objetivo é promover o uso seguro e racional de medicamentos, estabeleceu uma comissão formada por diferentes especialistas da área assistencial para discutir o uso *off-label* de medicamentos e desenvolver recomendações para direcioná-lo. O resultado desse trabalho foi um algoritmo de decisão que está apresentado na figura 2 (Gazarian, et al., 2006).

Esse algoritmo demonstra que tal utilização pode ser justificada quando há:

- evidência de alta qualidade que suporte o uso *off-label* e destaca que tal evidência deve ser similar a que se faz necessária para apreciação quando do registro do medicamento;

- uso no contexto de pesquisa formal aprovada pelo comitê de ética institucional e mediante obtenção de termo de consentimento informado;

- situações excepcionais, como por exemplo: a) circunstâncias clínicas individuais; b) casos de enfermidade graves, para as quais haja evidência que suporte potencial benefício, e esse supere os riscos, desde que a terapia padrão tenha sido tentada ou não seja apropriada. Mesmo assim seu uso deve ser aprovado pelo comitê de medicamentos institucional e pelo paciente ou seu responsável por meio do termo de consentimento informado.

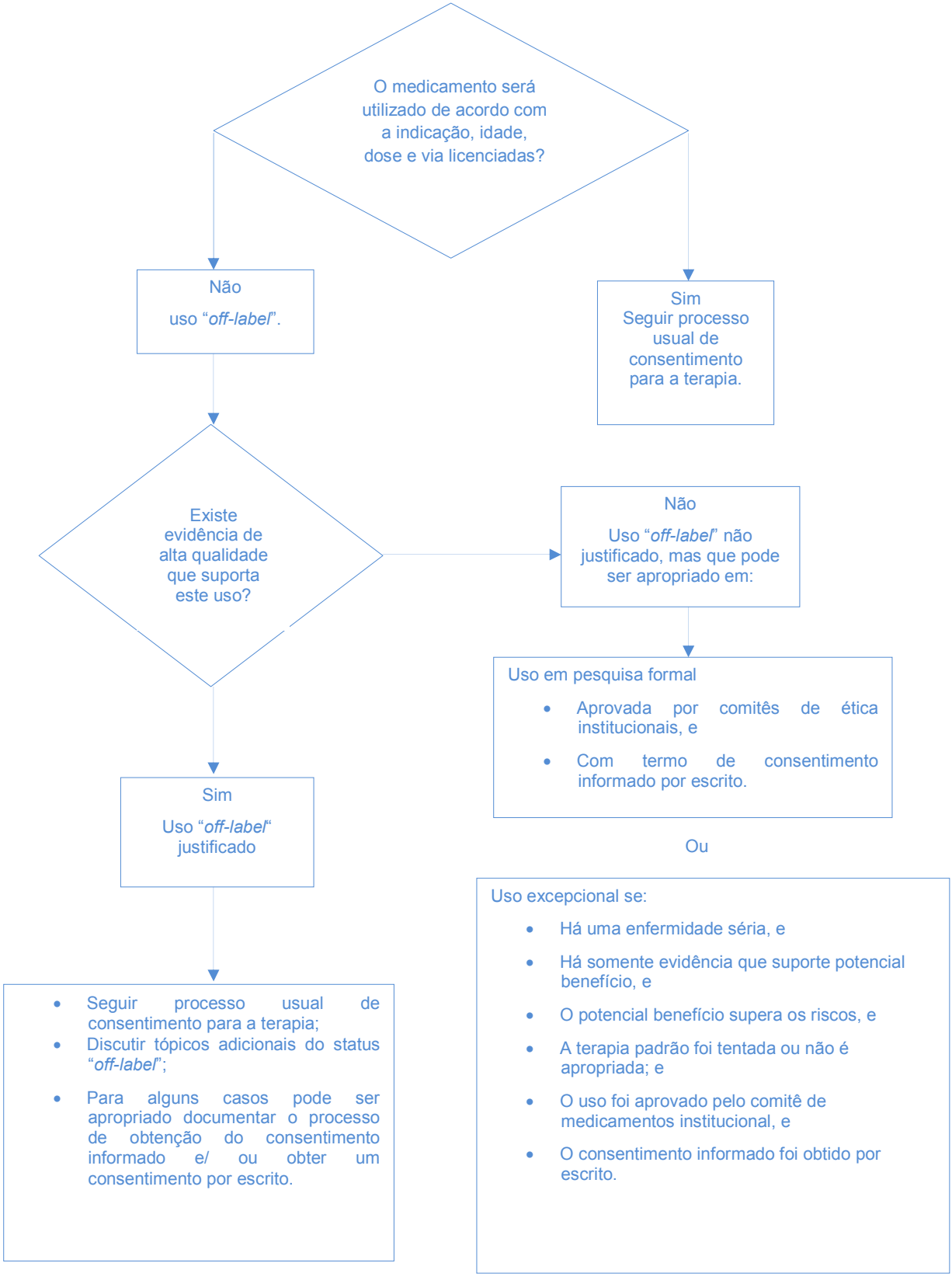


Figura 2. Fluxo para uso apropriado de medicamentos "*off label*".
Fonte: Adaptado de: Gazarian et al., *Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness*. MJA, v. 185, n. 10, 2006.

No Brasil, a Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, elaborou proposta semelhante, a primeira que se tem conhecimento no país. Esse grupo publicou em seu jornal institucional, o informativo COMEDI (Comissão de Medicamentos do Hospital das Clínicas de Porto Alegre), número três, de novembro de 2008, um diagrama para o acompanhamento do uso *off-label* de medicamentos biológicos (Figura 3).

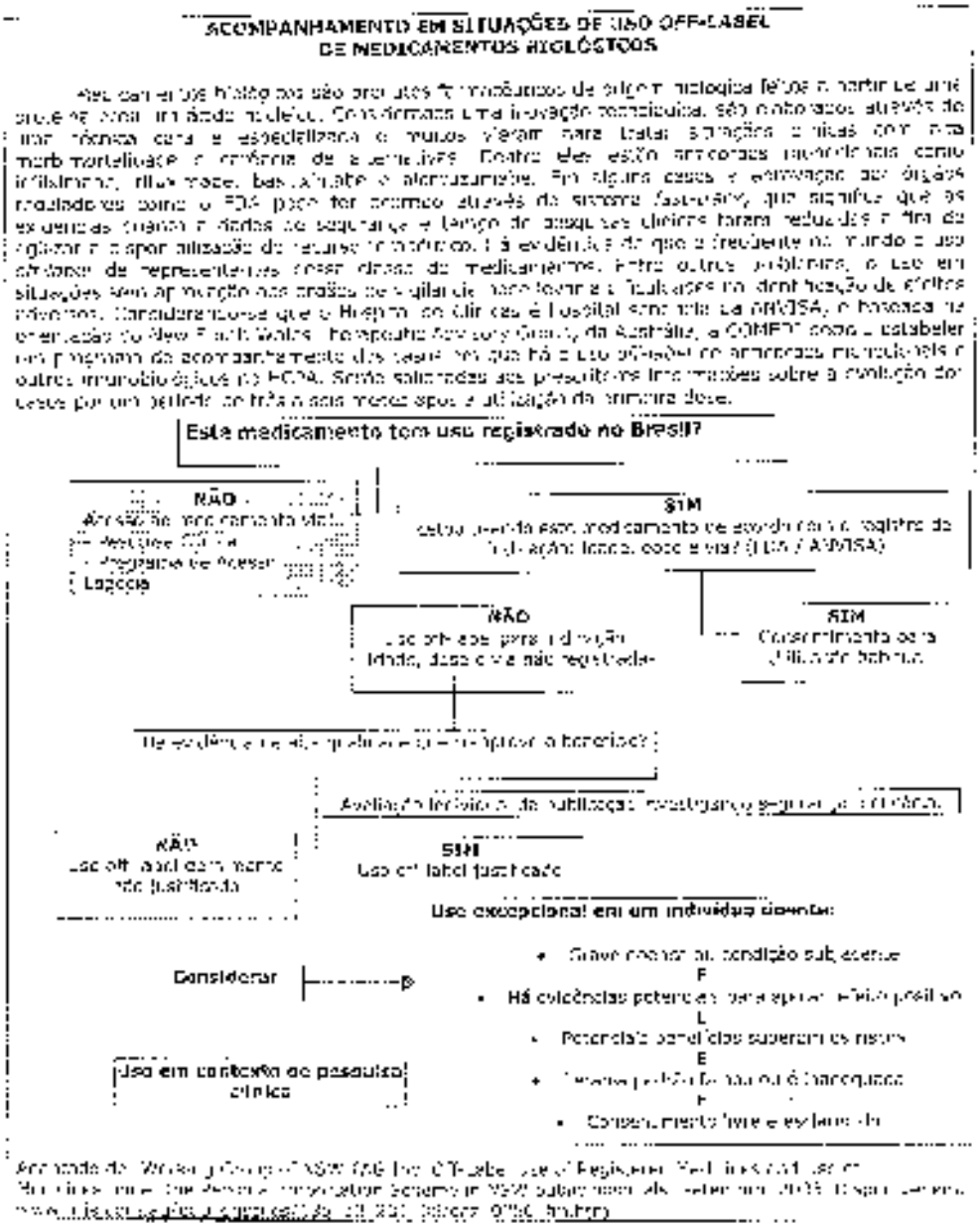


Figura 3. Acompanhamento em situações de uso "*off-label*" de medicamentos biológicos.
Extraído de: Jornal da Comissão de Medicamentos do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, RS. Informativo COMEDI, n. 3, 1 ed. Nov 2008.

A utilização desses medicamentos em pediatria é uma prática comum e, ao mesmo tempo, um dilema. Apesar de **não constituir um preceito ilegal**, pode oferecer risco ao paciente, sendo o médico e o farmacêutico responsáveis por qualquer evento adverso relacionado ao seu uso (DICK et al, 2003; BARR et al, 2002; COLLIER, 1999; AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS, 1992; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1982). Também é um fator de preocupação, uma vez que esta população tem maior suscetibilidade para o desenvolvimento de toxicidade, devido à imaturidade das funções hepática e renal e ao grande número de medicamentos utilizados (CUZZOLIN; ZACCARON; FANOS, 2003).

Turner e cols. (1999) observaram a ocorrência de eventos adversos a medicamentos em 11% dos pacientes pediátricos hospitalizados, sendo que 6% estavam relacionadas à utilização de medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação**. Estudos posteriores sugerem que a ausência de informação sobre a segurança e a eficácia do uso desses produtos em populações pediátricas contribui para a ocorrência de reações adversas que, por características peculiares, apresentam maior suscetibilidade à ocorrência de efeitos tóxicos (CUZZOLIN; ZACCARON; FANOS, 2003; HOLDSWORTH, et al. 2003; HOREN, MONTASTRUC, LAPEYRE-MESTRE, 2002; MOORE et al., 2002; IMPICCIATORE, et al., 2001; CHRISTENSEN; HELMS; CHESNEY, 1999; TURNER, 1999; KNIGHT, 1994).

Santos e cols. (2008) demonstraram aumento do risco de toxicidade quando se utilizam medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** em crianças, principalmente em pacientes com idade inferior a 2 anos.

Na neonatologia a frequência da utilização de medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** também é alta. Resultados de dois estudos recentes demonstraram que cerca de 90% dos neonatos em unidade de terapia intensiva recebiam medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** (CONROY, MCINTYRE, 2005; BARR et al., 2002).

Além das implicações na saúde das crianças, as reações adversas e a toxicidade de medicamentos podem proporcionar aumento do tempo de internação

e, consequentemente, do custo do tratamento (KUNAC, et al., 2009; HOLDSWORTH et al., 2003).

Kunac e cols. (2009) realizaram estudo prospectivo para determinar eventos adversos relacionados a medicamentos e seu impacto sobre 495 crianças e neonatos internados em enfermaria e unidade de terapia intensiva de um hospital metropolitano na Nova Zelândia. Esses autores verificaram a ocorrência de tais eventos na proporção de 2,1 por 100 prescrições, 12,9 por 100 admissões e 22,1 por 1.000 pacientes-dia. Dos eventos adversos verificados, 22% foram causa da admissão ou prolongaram internação em 92 dias.

Holdsworth e cols. (2003) conduziram estudo prospectivo, com duração de 7 meses, a fim de determinar a incidência de eventos adversos relacionados a medicamentos (ADEs), suas causas mais freqüentes e as conseqüências desses eventos em 922 crianças admitidas em unidade de terapia intensiva e enfermaria de hospital terciário americano. A incidência dos ADEs foi de 6 por 100 admissões e 7,5 por 1.000 pacientes-dia, sendo que os eventos adversos potenciais ocorreram em 8 por 100 admissões e 9,3 por 1.000 pacientes-dia. Esses autores verificaram que a exposição a medicamentos foi a variável que mais influenciou a ocorrência dos eventos adversos. No entanto esses autores não verificaram aumento do tempo de permanência hospitalar associado à ocorrência de ADEs.

Afora esses riscos, o uso de medicamentos não licenciados pode resultar em problemas de dosagem, ocasionando, também, inefetividade terapêutica, indisponibilidade de formulações adequadas, gerando a necessidade do uso de formulações extemporâneas que podem exibir biodisponibilidade variável, baixas qualidade e segurança (TULEU, 2007).

Atualmente, profissionais de saúde por todo o mundo continuam a se deparar com situações clínicas em que a utilização de medicamentos não licenciados ou sem indicação pode representar a terapia mais adequada para o paciente, sendo que nestes casos não seria ético privar o paciente desta alternativa (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2007; RIORDAN, 2000).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005a) informa seu posicionamento em relação ao uso de medicamentos *off-label* por meio de um comunicado disponível no seu site:

> [...] o uso destes medicamentos é feito por conta e risco do médico que o prescreveu, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado[...].

Acrescenta, ainda, que:

> [...] podem ocorrer situações em que um médico queira tratar pacientes que tenham certas condições que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela [...].

A legislação brasileira, por meio da Lei 5991, de 17 de detembro de 1973, permite, por sua vez, que o farmacêutico realize o aviamento e dispensação do medicamento desde que o prescritor, ao ser questionado, confirme, de forma expressa, as informações contidas na receita.

> Lei 5991/73 - Art. 41 – Quando a dosagem do medicamento prescrito ultrapassar os limites farmacológicos ou a prescrição apresentar incompatibilidades o responsável técnico pelo estabelecimento solicitará confirmação expressa ao profissional que a prescreveu.

A importação de medicamentos não licenciados no Brasil, também, é possível como disciplinado pela Resolução – RDC 350, de 28 de dezembro de 2005, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de Mercadorias Importadas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2006). Em seu Capítulo III, normaliza a importação para uso próprio, intermediada por terceiro, pessoa jurídica, como apresentado a seguir:

> [...] **6.** A importação de mercadorias pertencentes à classe de medicamentos, [...], para uso pessoal, intermediada por pessoa jurídica adquirente no exterior, se sujeitará à fiscalização sanitária antes da sua entrega ao destinatário interessado. [...]
>
> [...] **12.** A importação de que trata este Capítulo de mercadoria não regularizada na ANVISA no tocante ao registro, cadastro ou autorização de modelo na ANVISA será autorizada mediante parecer conclusivo e satisfatório da área técnica competente da ANVISA e liberada para ingresso no território nacional, pela autoridade sanitária em exercício no ambiente de

> desembaraço aduaneiro, após análise técnica e inspeção física satisfatória. [...]
>
> [...] **14.** Os casos omissos, ou sempre que existirem dúvidas quanto à finalidade de importação da mercadoria indicada pelo importador, ficarão a critério do exame da área técnica competente na sede da ANVISA (Capítulo III da Importação para uso próprio, intermediada por terceiro, pessoa jurídica)[...]

O uso de medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** não constitui um indicador de erro médico, apenas reflete a carência de informações sobre a utilização segura e eficaz, por vezes, de medicamentos consagrados e não apenas das novas entidades farmacológicas (BRASSICA, 2008).

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil são raros os trabalhos que abordam a questão do uso de medicamentos **não licenciados** e **sem indicações** em população pediátrica (SANTOS, 2008, 2006; COSTA, 2007; MEINERS; CARVALHO et al., 2003; BERGSTEN-MENDES, 2001).

Por esse motivo, pretende-se estudar essa utilização em pacientes pediátricos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de hospital de média complexidade. A identificação desses fármacos e a análise de seu uso podem auxiliar na compreensão do processo de prescrição no Brasil e fornecer subsídios para seu uso racional em nossas instituições de saúde.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Analisar a utilização de medicamentos denominados **não licenciados** ou **sem indicação** para pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital universitário de média complexidade da Cidade de São Paulo.

4.2. Objetivos específicos

- caracterizar a amostra do estudo;

- identificar os medicamentos prescritos e suas indicações aos pacientes admitidos na unidade de internação citada;

- classificar os medicamentos utilizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em: a) licenciados e b) indicados para a população neonatal;

- analisar a frequência do uso de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para a população neonatal na unidade de estudo de acordo com os critérios de licenciamento brasileiros;

- analisar a frequência do uso de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para a população neonatal na unidade de estudo de acordo com os critérios de licenciamento americanos;

5. MATERIAIS E MÉTODO

5.1. Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo transversal descritivo dos medicamentos prescritos para os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

5.2. Local do Estudo

A pesquisa foi desenvolvida na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), campus de São Paulo. O referido hospital possui 258 leitos, sendo 5 de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, e assiste a população da região do Butantã, funcionários e alunos da USP em situações de média complexidade.

5.3. Amostra

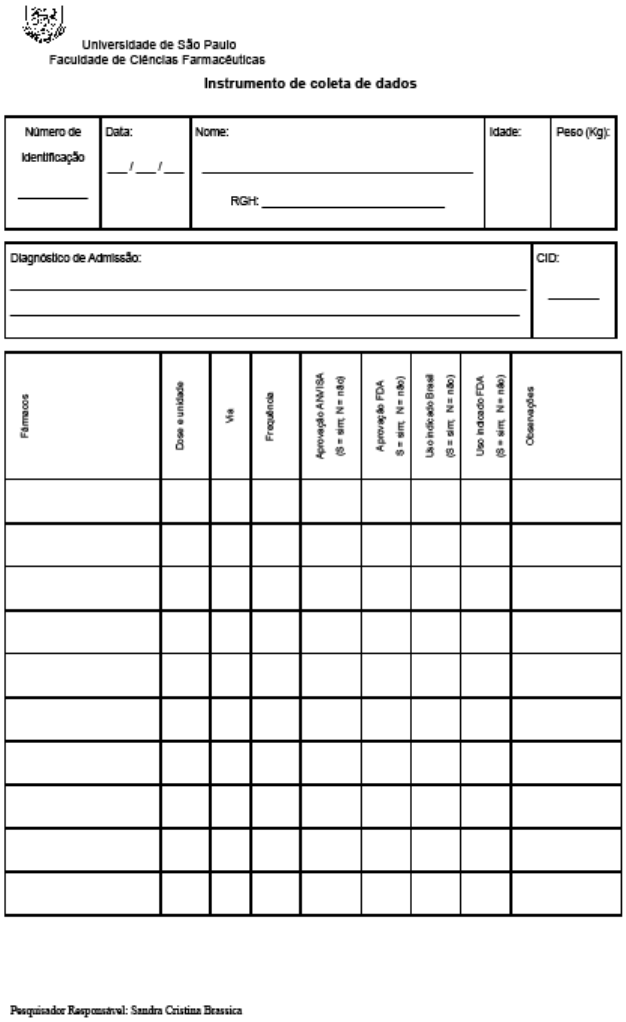
A amostra do estudo compreende 79 pacientes e foi calculada com base na população admitida na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no ano de 2006, 185 pacientes, conforme dados obtidos do SAME-HU/USP, e levando-se em consideração a frequência de exposição de 90% a medicamentos *off-label* descrita em literatura (Pandolfini et al., 2005; Barr et al., 2002; Choonara; Conroy, 2002). Para o cálculo foi utilizado o programa StatPac® versão 3.0 de novembro de 2007. Essa amostra atende a um intervalo de confiança de 95%, com variação máxima aceitável de 5%.

5.4. Váriaveis estudadas

Foram avaliadas variáveis biodemográficas como idade, sexo e peso, e outras variáveis descritivas como as causas de admissão, os medicamentos prescritos e as suas indicações.

5.5. Coleta de Dados

As variáveis foram obtidas dos prontuários dos pacientes internados. As biodemográficas por meio da ficha de internação e as descritivas do adendo de internação, evolução clínica e prescrições médicas das primeiras 24 horas da internação. Esses dados foram transcritos para o instrumento de coleta de dados apresentado em figura 4.



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Instrumento de coleta de dados

Número de identificação _____	Data: ___/___/___	Nome: _____ RGH: _____	Idade:	Peso (Kg):

Diagnóstico de Admissão: _____ _____	CID: _____

Fármacos	Dose e unidade	Via	Frequência	Aprovação ANVISA (S = sim; N= não)	Aprovação FDA S = sim; N= não)	Uso indicado Brasil (S = sim; N= não)	Uso indicado FDA (S = sim; N= não)	Observações

Pesquisador Responsável: Sandra Cristina Brassica

Figura 4. Instrumento de coleta de dados.

5.6. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes internados na UTINEO que apresentaram prescrição com pelo menos um medicamento nas primeiras 24 horas de internação.

Não foram considerados medicamentos, assim como em outros estudos avaliados, *flushes* de salina e heparina para permeabilização dos acessos venosos, transfusões de hemoderivados e administração de oxigênio (CARVALHO et al., 2003; BARR et al., 2002).

5.7. Organização dos dados

Para este estudo, a população foi classificada em: a) recém-nascidos pré – termo (RNPT), aqueles com idade gestacional menor que 37 semanas e idade pós-natal de zero a 28 dias; b) recém-nascidos a termo (RNT), aqueles com idade gestacional maior ou igual a 37 semanas e idade pós-natal de zero a 28 dias; c) lactentes e crianças de 29 dias a 23 meses de idade conforme classificação internacional da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007a) e Conferência Internacional de Harmonização (EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS, 2001).

Empregou-se a denominação **item de medicamento** para cada item da prescrição médica relacionada a medicamentos. Portanto, foram considerados itens distintos, a prescrição de um fármaco, na mesma apresentação, se prescritos com posologia diferentes. Esse critério foi adotado, ao invés do número de fármacos prescritos, para se obter a frequência de exposição ao risco.

Os medicamentos prescritos foram ordenados de acordo com o sistema de classificação anatômico, terapêutico e químico, conforme preconizado pela OMS (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index – ATC*), e o motivo da indicação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008a).

Os medicamentos foram classificados em licenciados e indicados para utilização por população neonatal no Brasil e nos EUA. A classificação brasileira foi

baseada nas informações fornecidas pela ANVISA e pelo fabricante. Para tanto, foram realizadas pesquisas no Bulário Eletrônico da ANVISA, disponível em seu *website* (http://www.anvisa.gov.br), e no Compêndio de Bulas de Medicamentos da ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005b).

Para os medicamentos que não possuíam monografias contempladas nas fontes acima citadas, foram utilizadas as bulas dos fabricantes dos medicamentos em uso no SFHU – USP no momento da realização do estudo.

Foram consideradas indicações aprovadas pela ANVISA àquelas descritas em pelo menos uma das bulas ou fontes pesquisadas para a população em estudo.

Foi assumido como medicamento **não licenciado** as seguintes condições: falta de indicação precisa de uso nos textos pesquisados e contra-indicação de uso no período neonatal (t'JONG et al., 2001).

A classificação americana foi baseada na base de dados internacional da Thomson Healthcare, Micromedex® disponível no Portal CAPES (https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/C925FC/PFPUI/ZdLDWz2UWKp5e/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true).

Para avaliar a licença e a indicação dos medicamentos para RNPT foi adotada a idade gestacional (IG) para os admitidos logo após o nascimento e a idade gestacional corrigida (IGc) para os admitidos dias após o nascimento.

As preparações magistrais prescritas durante o estudo foram consideradas como medicamentos especiais e classificadas como de uso não licenciado, como indicado na figura 5, que ilustra o critério de classificação dos **itens de medicamentos** adotado.

A figura 6 apresenta o fluxograma, proposto neste estudo, para análise e classificação dos **itens de medicamentos** quanto à licença e às indicações de uso nas populações em estudo.

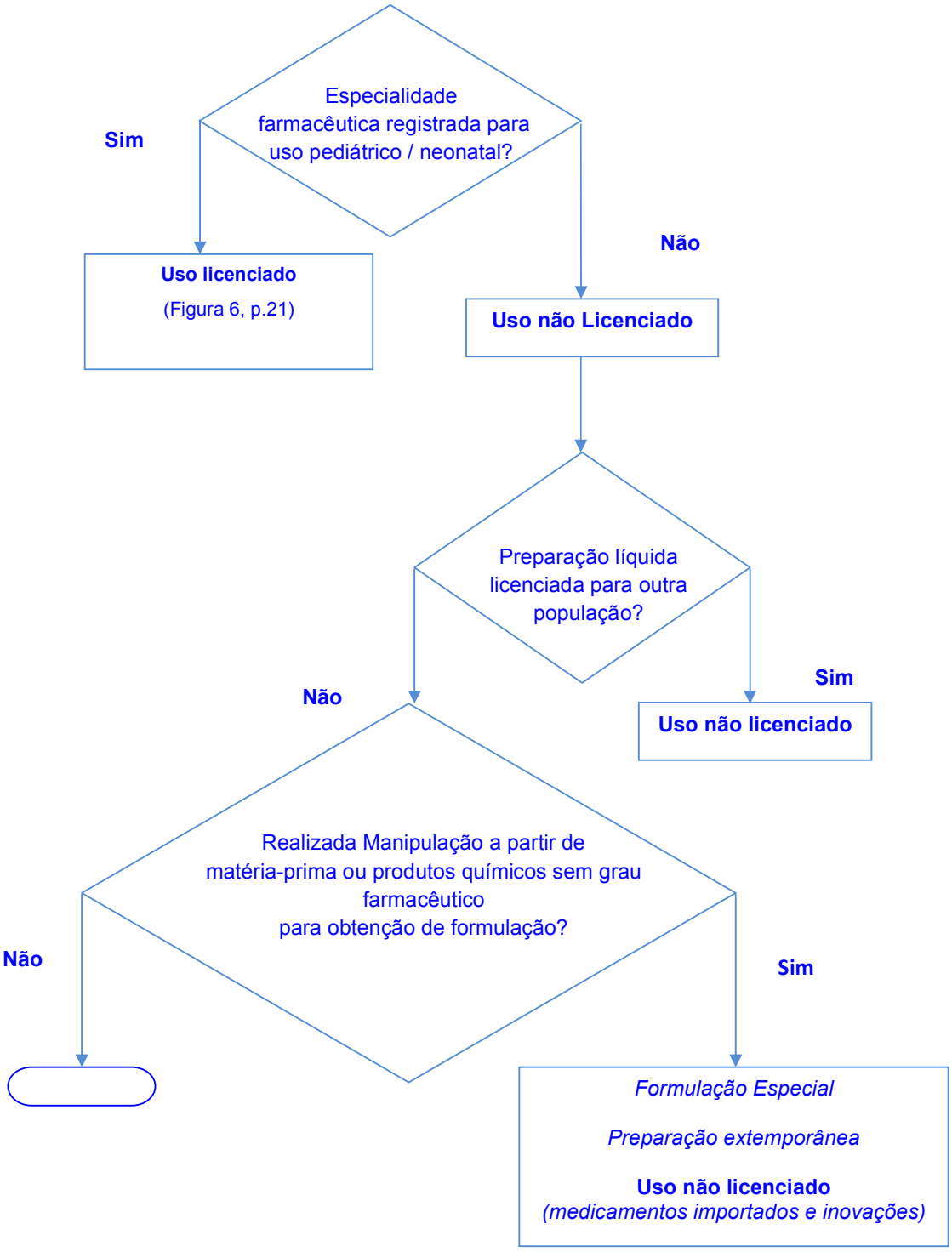


Figura 5. Diagrama de classificação dos medicamentos em licenciados ou não para uso neonatal. Adaptado de TULEU, C. Pediatric Formulations in Practice. Pediatric Drug Handling, 2007.

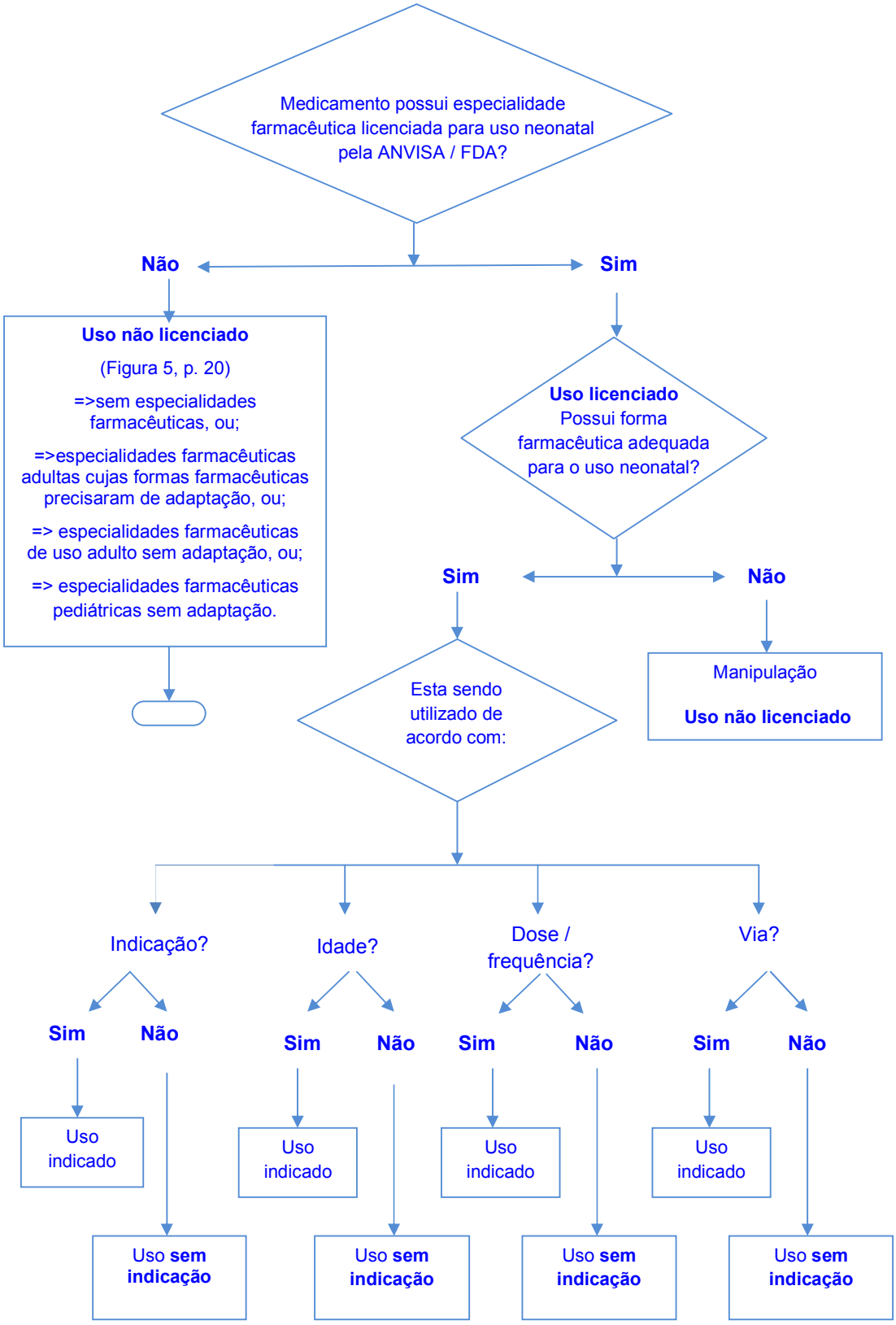


Figura 6. Fluxograma representativo da análise e classificação dos medicamentos quanto a licença e indicação.

Foram considerados medicamentos **não licenciados** os que não apresentavam registro para uso em qualquer população; preparações registradas para uso em outras populações; medicamentos manipulados e os obtidos a partir de substâncias químicas sem grau farmacêutico.

Os **fármacos** referentes aos **itens de medicamentos não licenciados** para uso em neonatos foram classificados em: a) sem especialidades farmacêuticas disponíveis; b) disponíveis em especialidades farmacêuticas adultas cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para utilização em neonatologia; c) disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica e d) disponíveis em especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica.

Foram considerados medicamentos **sem indicação** aqueles que apresentavam formas farmacêuticas licenciadas para uso neonatal, mas foram prescritos para indicações não aprovadas, tais como: dose, indicação terapêutica ou via de administração diferente das registradas para o uso.

Os medicamentos cujas bulas apresentavam indicação de uso do **fármaco** para a população neonatal, mas não dispunham de forma farmacêutica adequada para essas faixas etárias foram considerados de uso **não licenciado**.

5.8. Análise estatística dos resultados

Os dados foram organizados em planilhas do aplicativo Microsoft Office Excell 2007 e foram analisados por meio do programa InsTat® GraphPad, versão 3.01, de julho de 1998. Foi utilizado o teste “t”, não pareado bicaudal para a comparação dos resultados, com itervalo de confiença de 95%.

5.9. Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (Anexos B e C).

Por se tratar de estudo observacional, sem interferência do pesquisador, e não expor o paciente a riscos **biopsicológicos,** este estudo dispensou a apresentação de termo de consentimento.

6. RESULTADOS

6.1. Características Gerais da Amostra

Foram coletados dados de 79 pacientes internados na UTI neonatal, correspondendo a 100% da amostra calculada. Para tanto, o período de coleta foi de 12/03/08 a 03/11/08.

Foram incluídos no estudo apenas três lactentes, sendo dois com 29 dias de vida e outro com 44 (34 ± 7,1). Os outros oito lactentes admitidos na unidade, durante o período de estudo não receberam medicamentos no primeiro dia de internação, sendo excluídos da pesquisa.

Entre os RNPT e RNT foram incluídos todos os pacientes admitidos na unidade. A idade desses variou de 1 a 27 dias de vida em ambos os grupos (4,3 ± 7,0). A idade gestacional entre os RNPT variou entre 23 e 36 semanas (32,1 ± 3,7).

Na amostra analisada houve predominância de recém-nascidos prematuros (52%, n=41), seguidos de recém-nascidos a termo (44%, n=35) e lactentes (4%, n=3). Em todos os grupos foi observado que o desconforto respiratório representou a principal causa de internação (51%, 55% e 67%).

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas quanto as variáveis sexo, idade e peso para os grupos etários.

As características da amostra estudada, bem como as principais causas de admissão de pacientes na UTINEO, podem ser observadas, respectivamente, na tabela 1 e no quadro 2.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes admitidos na UTI Neonatal e incluídos no estudo no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Amostra (faixa etária)	Pacientes n (%)	Peso (Kg) (Média ± Desvio Padrão)
Lactente (> 29 dias)	3 (4)	2,66 ± 2,02
Masculino	2 (67)	3,23 ± 2,49
Feminino	1 (33)	1,52
RNPT (< 37 semanas IG* e 0- 28 dias IPN**)	41 (52)	1,92 ± 0,81
Masculino	22 (54)	2,01 ± 0,79
Feminino	19 (46)	1,81 ± 0,84
RNT (≥ 37 semanas IG* e 0- 28 dias IPN**)	35 (44)	3,32 ± 0,52
Masculino	21 (60)	3,32 ± 0,57
Feminino	14 (40)	3,31 ± 0,45
Total	79 (100)	

IG*: Idade gestacional.

IPN**: Idade pós-natal.

* Não foi possível analisar essa amostra devido ao pequeno número de pacientes.

Faixa Etária	**Principais causas de admissão (%)**
Lactente (>29 dias)	Desconforto respiratório (66,7); Pneumonia (33,3)
RNPT (< 37 semanas IG* e 0- 28 dias IPN**)	Desconforto respiratório (56,3); Apnéia (9,4); Pneumonia (9,4); Choque (6,3); outros (18,6)
RNT (≥ 37 semanas IG* e 0- 28 dias IPN**)	Desconforto respiratório (55,1); Bradicardia (8,6), Cianose (6,1); Asfixia neonatal (4,1); Pneumonia (4,1); outros (22)

Quadro 2. Causas de admissão de pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

6.2. Medicamentos prescritos

O total de **itens de medicamentos** prescritos para os pacientes da UTINEO, no período do estudo, foi de 346, contemplados por 41 **fármacos** diferentes. Portanto, um **fármaco**, na mesma apresentação, pode ter sido prescrito mais de uma vez para o mesmo paciente. Assim, o número de **itens de medicamentos** prescritos por paciente variou de 1 a 12 (4,38 ± 2,96) e número de **fármacos**, 1 a 9 (3,92 ± 2,42).

Os grupos de medicamentos prescritos e sua respectiva frequência de utilização (**item de medicamento** prescrito) são apresentados na tabela 2.

Fármacos que atuam no Sistema Nervoso, os Antimicrobianos de Uso Sistêmico e àqueles que agem no Sistema Cardiovascular foram os mais frequentemente utilizados para esta população, representando 73,7% (255/346) dos **itens de medicamentos** prescritos na UTINEO.

Para esses grupos, foi realizada análise dos medicamentos mais prescritos em relação à indicação e a frequência de utilização, como mostrado em tabela 3.

Para o Grupo Sistema Nervoso, o midazolam e a fentanila, sedativos e analgésicos, foram os principais representantes, correspondendo a 76,3% (87/114) dos **itens de medicamentos** prescritos do referido sistema. Em relação aos Antimicrobianos de Uso Sistêmico, a amicacina e a penicilina, empregadas para o tratamento de sepse neonatal, corresponderam a 70,5% (67/95) dos **itens de medicamentos** mais prescritos do grupo. Para o Sistema Cardiovascular, dobutamina e dopamina, vasoativos para tratamento de baixo débito cardíaco, representaram 52,1% (24/46) dos **itens de medicamentos** prescritos.

Tabela 2. Medicamentos prescritos a recém-nascidos e lactentes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08, segundo os sistemas da classificação anatômica, terapêutica e química preconizada pela OMS.

Sistema	n	Porcentagem	Porcentagem Acumulada
Nervoso	114	32,9	32,9
Antimicrobianos de uso sistêmico	95	27,5	60,5
Cardiovascular	46	13,3	73,7
Sangue e órgãos hematopoiéticos	38	10,9	84,6
Respiratório	24	7,0	91,6
Alimentar e metabolismo	10	2,9	94,5
Imunomoduladores e antineoplásicos	5	1,4	95,9
Vários[a]	4	1,2	97,1
Não classificado[b]	4	1,2	98,3
Músculo-esquelético	3	0,8	99,1
Dermatológicos	1	0,3	99,4
Preparações hormonais sistêmicas	1	0,3	99,7
Órgãos dos sentidos	1	0,3	100,0
Total	346	100	____

a. flumazenila e naloxona.

b. benzoato de sódio e fósforo.

Tabela 3. Medicamentos utilizados por pacientes internados na UTI-NEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08, segundo a indicação, freqüência de utilização e os sistemas da classificação anatômica, terapêutica e química preconizada pela OMS.

Sistema	Indicação	Medicamentos	N	(%) Classe	(%) Total
Nervoso	Sedação para procedimento ou Ventilação mecânica	Midazolam	51	44,7	14,7
	Analgesia para procedimento ou Ventilação mecânica	Fentanila	36	31,6	10,4
	Hipertermia	Dipirona	13	11,4	3,8
	Sedação para procedimento	hidrato de cloral	7	6,1	2
	Convulsão	fenobarbital	5	4,4	1,4
	Analgesia	tramadol	1	0,9	0,3
	Anestesia	proximetacaína	1	0,9	0,3
Subtotal			114	100	32,9
Antimicrobianos de uso sistêmico	Sepse	amicacina	36	37,9	10,4
	Sepse	penicilina	31	32,6	9
	Sepse	ampicilina	10	10,5	3
	Sepse e pneumonia	oxacilina	6	6,3	1,7
	Sepse	cefotaxima	5	5,3	1,4
	Sepse e pneumonia	ceftriaxona	5	5,3	1,4
	Sepse	vancomicina	2	2,1	0,6
Subtotal			95	100	27,5
Cardiovasculares	Baixo débito cardíaco	dobutamina	14	30,4	4
	Baixo débito cardíaco e aumento do débito urinário	dopamina	10	21,7	3
	Cardiopatia congênita cianótica	alprostadil	7	15,2	2
	Broncodisplasia	furosemida	7	15,2	2
	Choque	adrenalina	5	10,9	1,4
	Broncodisplasia	espironolactona	1	2,2	0,3
	Broncodisplasia	hidroclorotiazida	1	2,2	0,3
	Hipertensão pulmonar	milrinona	1	2,2	0,3
Subtotal			46	100	13,2
Outros			91	100	26,4
Total			346	100	100

Os **itens de medicamentos** utilizados com maior frequência, independente dos sistemas, na UTINEO, estão dispostos na figura 7. Esses, representados por dez **fármacos** diferentes, corresponderam a 256 (74%) **itens de medicamentos** prescritos.

Diferentes dos dados anteriores, nesta figura aparecem fitomenadiona (11%) e surfactante (5%). No entanto, os demais coincidem com os grupos de medicamentos mais prescritos: Sistema nervoso, antimicrobianos de uso sistêmico e cardiovascilares.

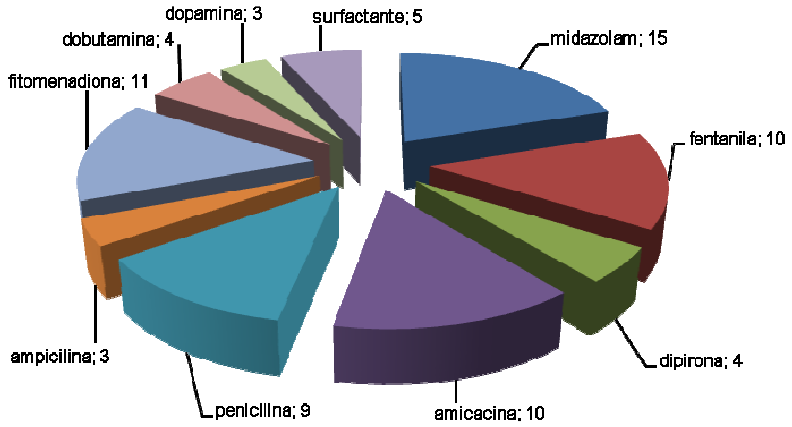


Figura 7. Distribuição dos itens de medicamentos mais prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

A tabela 4 ilustra a classificação ATC dos itens de medicamentos mais prescritos e o número de pacientes que os receberam.

Tabela 4 – Classificação Anatômica, terapêutica e química (ATC) dos dez medicamentos mais prescritos na UTI-NEO no período de 12/03/08 a 03/11/08, segundo o número de pacientes que os utilizaram.

ATC		fármaco	Pacientes expostos n (%)
Sistema	Código		
Nervoso	N05C D08	midazolam	36 (46)
	N02A B03	fentanila	29 (37)
	N02B B02	dipirona	13 (16)
Antimicrobianos	J01G B06	amicacina	36 (46)
	J01C E01	penicilina	30 (38)
	J01C A01	ampicilina	9 (11)
Sangue e órgãos hematopoiéticos	B02B A01	fitomenadiona	38 (48)
Cardiovascular	C01C A07	dobutamina	14 (18)
	C01C A04	dopamina	10 (13)
Respiratório	R07A A02	surfactante	15 (19)
Total de pacientes da amostra			79 (100)

A fitomenadiona foi o **item de medicamento** utilizado por maior número de pacientes (n=38; 48%). Em seguida o midazolam, que apresentou maior frequência de itens prescritos (15%; 51/346) foi utilizado por 36 (46%) pacientes. A amicacina foi prescrita para 36 (46%) pacientes estudados na UTINEO.

Esses **itens de medicamentos** foram prescritos para vários pacientes e, em alguns casos, mais de uma vez para o mesmo paciente. Por exemplo, o midazolam foi prescrito, como item, 51 vezes e 36 pacientes o receberam. Portanto, em média, foi prescrito 1,4 vezes por paciente em 24 horas. Outros foram prescritos uma única vez por paciente, como por exemplo: a dipirona, a amicacina, a dobutamina e a dopamina.

A seguir será analisada a distribuição dos **itens de medicamentos** prescritos por faixa etária.

Foi observado que, para a faixa etária compreendida por RNT, houve maior prescrição de **itens de medicamentos**. Para esta faixa etária, foram prescritos 168

(49%) itens. Os pacientes desse grupo receberam 1 a 11 (3,95 ± 2,63) **itens de medicamento**, correspondendo a 31 **fármacos**. O midazolam, a fentanila e a dobutamina foram os itens mais prescritos (figura 8).

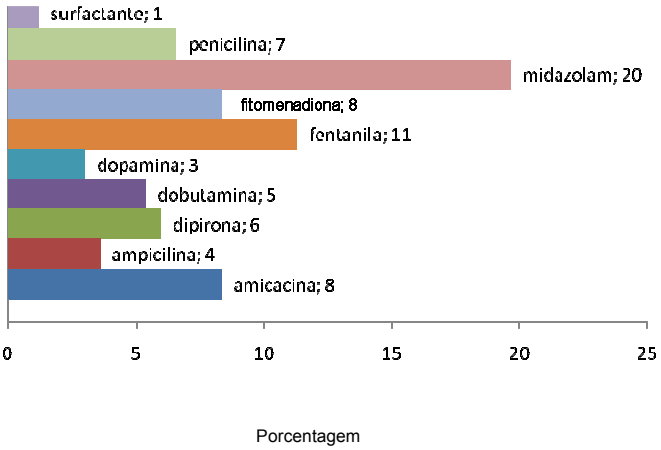


Figura 8. Comparativo porcentual dos itens de medicamentos prescritos para RNT na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Para a faixa etária relativa aos RNPT, foi registrada a prescrição de 163 (47%) **itens de medicamentos**. Esses pacientes receberam entre 1 e 11 (4,80 ± 3,20) **itens de medicamentos**, compreendendo 27 **fármacos**. A fitomenadiona, a penicilina e a amicacina foram os itens mais prescritos (figura 9).

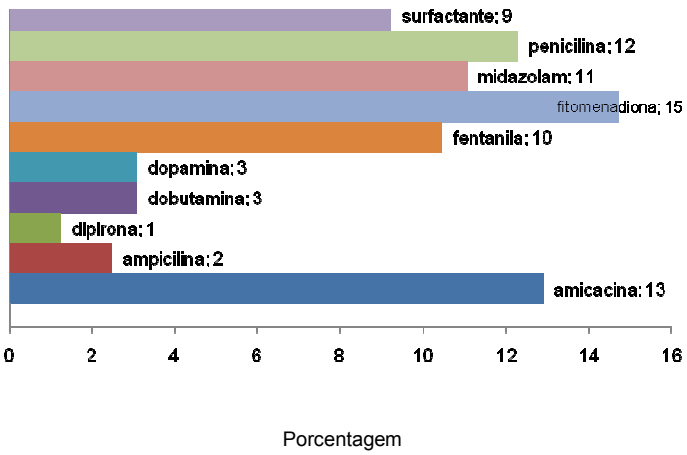


Figura 9 Comparativo porcentual dos itens de medicamentos prescritos para RNPT na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Alguns itens foram prescritos com maior frequência para os recém-nascidos pré-termo. Essa população foi mais a exposta a antimicrobianos, como por exemplo, penicilina e amicacina, fitomenadiona e surfactante. A fentanila foi prescrita com frequência semelhante tanto para RNT como para RNPT, 11 (19/168) e 10% (17/163) respectivamente. A distribuição dos **itens de medicamentos** mais prescritos para as faixas etárias pode ser verificada na tabela 5.

Tabela 5. A freqüência de prescrição dos dez itens de medicamentos mais utilizados para pacientes internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08, segundo a faixa etária.

Medicamentos	RNT n (%)[a]	RNPT n (%)[a]	Lactente n (%)[a]	Total n (%)[b]
amicacina	14 (8)	21 (13)	1 (6,7)	36 (10)
ampicilina	6 (4)	4 (2,5)	0	10 (3)
dipirona	10 (6)	2 (1)	1 (6,7)	13 (4)
dobutamina	9 (5)	5 (3)	0	14 (4)
dopamina	5 (3)	5 (3)	0	10 (3)
fentanila	19 (11)	17 (10)	0	36 (10)
fitomenadiona	14 (8)	24 (15)	0	38 (11)
midazolam	33 (20)	18 (11)	0	51 (15)
penicilina	11 (7)	20 (12,2)	0	31 (9)
surfactante	2 (1)	15(9,3)	0	17 (5)
Outros	45 (27)	32 (20)	13 (86,6)	90 (26)
Total n (%)	168 (100)	163 (100)	15 (100)	346(100)

a. Porcentagem de utilização para a faixa etária especificada.
b. Porcentagem de utilização do total de itens prescritos.

Os lactentes receberam 15 **itens de medicamentos**, correspondendo a 4% do total de medicamentos utilizados pelas crianças da UTINEO. Os três pacientes utilizaram, respectivamente, 3, 5 e 7 (5,00 ± 2,00) itens, compreendendo 15

fármacos. Os **itens de medicamentos** apresentaram igual frequência de prescrição (6,7%). São eles: amicacina, cálcio, ceftriaxona, dexametasona, dipirona, espironolactona, fentanila, fósforo, furosemida, hidrato de cloral, hidroclorotiazida, midazolam, oxacilina, ranitidina e rocurônio.

Foi observada maior frequência de prescrição de **itens de medicamentos** nas faixas etárias compreendidas por RNT e RNPT, no entanto, a análise estatística, demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa, entre as faixas etárias avaliadas, para a média de **itens de medicamentos** prescritos entre os RNPT e os RNT (p = 0,1971).

6.3. Medicamentos NÃO LICENCIADOS no Brasil para uso neonatal

Dos 346 **itens de medicamentos**, 147 (42%) estavam **licenciados** para uso em neonatos, compreendendo 11 (27%) **fármacos**: alprostadil, amicacina, ceftriaxona, fitomenadiona, naloxona, oxacilina, pancurônio, penicilina, retinol associado ao colecalciferol, surfactante e vancomicina.

Os outros 199 (58%) itens prescritos, **não licenciados** para uso neonatal, foram representados por 30 (73%) **fármacos**: adrenalina, aminofilina, ampicilina, atropina, benzoato de sódio, cálcio (gluconato), cefotaxima, clotrimazol, dexametasona, dipirona, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fenoterol, fentanila, filgrastima, fósforo, furosemida sob a forma de solução oral injetável, espironolactona, hidrato de cloral, hidroclorotiazida, midazolam, milrinona, pancurônio, proximetacaína, ranitidina, rocurônio, salbutamol, sildenafil e tramadol.

A proporção de **itens de medicamentos** prescritos licenciados e não licenciados para uso em neonatalogia pode ser verificada nas figuras 10 .

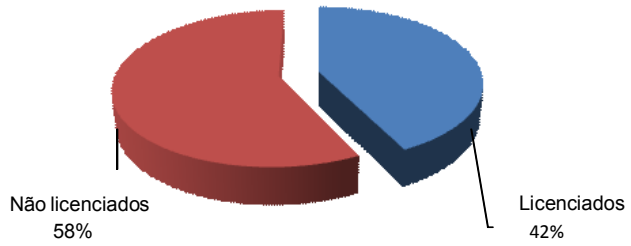


Figura 10. Proporção de itens de medicamentos licenciados e não licenciados no Brasil para uso neonatal prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Os mesmos dados em relação aos fármacos são apresentados na figura 11.

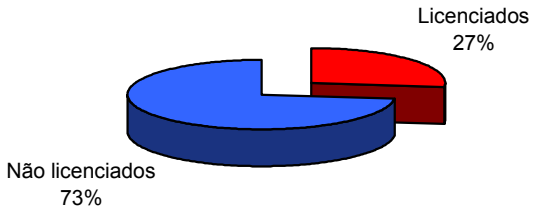


Figura 11. Proporção de fármacos licenciados e não licenciados no Brasil para uso neonatal prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Como descrito em Método, os **fármacos** referentes aos itens de prescrição não licenciados para uso em neonatos foram classificados em: a) sem especialidades farmacêuticas disponíveis; b) disponíveis em especialidades farmacêuticas adultas cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para utilização em neonatologia; c) disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica e d) disponíveis em especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6. Classificação e perfil de utilização dos fármacos não licenciados para neonatos no Brasil e prescritos para pacientes internados na UTI-NEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Classificação dos fármacos NÃO LICENCIADOS	Fármacos	Frequência
	Descrição	n / (%)
Sem especialidades farmacêuticas disponíveis	hidrato de cloral	7 (3,5)
	benzoato de sódio	2 (1,0)
	fósforo	2 (1,0)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para utilização em neonatologia	espironolactona	1 (0,5)
	furosemida (sol. Oral)	1 (0,5)
	hidroclorotiazida	1 (0,5)
	sildenafil	1 (0,5)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas adultas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	dobutamina	14 (7,0)
	filgrastima	5 (2,5)
	milrinona	1 (0,5)
	ranitidina (forma farmacêutica injetável)	7 (3,5)
	tramadol	1 (0,5)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	adrenalina	5 (2,5)
	aminofilina	2 (1,0)
	ampicilina	10 (5,0)
	atropina	1 (0,5)
	cálcio (gluconato)	1 (0,5)
	cefotaxima	5 (2,5)
	clotrimazol	1 (0,5)
	dexametasona	1 (0,5)
	dipirona	13 (6,5)
	dopamina	10 (5,0)
	fenobarbital	5 (2,5)
	fenoterol	2 (1,0)
	fentanila	36 (18,5)
	flumazenila	2 (1,0)
	furosemida (sol. Injetável)	6 (3,0)
	midazolam	51 (25,5)
	proximetacaína	1 (0,5)
	rocurônio	2 (1,0)
	salbutamol	2 (1,0)
Total		199 (58)

O primeiro grupo esta representado pela solução de hidrato de cloral, para uso oral e retal, e o benzoato de sódio, para uso oral, cujas formulações estão disponíveis em formulários médico-farmacêuticos (SOUZA, 2003). Além destas, há a solução oral de fósforo. Esta formulação foi desenvolvida pelo Serviço de Farmácia e pela equipe médica neonatal para suplementar as necessidades dos pacientes com Doença Metabólica Óssea (DMO), consoante dados da literatura (BROKE, LUCAS, 1985). Para as três soluções, não há estudos de biodisponibilidade.

No segundo grupo estão suspensões orais de espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida e sildenafil. Esses fármacos possuem apresentações licenciadas no Brasil na forma farmacêutica sólido-oral para uso adulto.

O terceiro grupo está composto por formulações para populações adultas que puderam ser utilizadas, em doses menores, por neonatos, a saber: dobutamina, filgrastima, milrinona, ranitidina injetável e tramadol, mas precisaram ser adaptadas para uso neonatal.

O último grupo está constituído pelas formulações pediátricas que puderam ser utilizadas por neonatos sem adequação da formulação, como por exemplo: adrenalina, aminofilina, ampicilina, atropina, cálcio (gluconato), cefotaxima, clotrimazol, dexametasona, dipirona, dopamina, fenobarbital, fenoterol, fentanila, flumazenila, furosemida injetável, midazolam, proximetacaína, rocurônio e salbutamol.

No caso da aminofilina, embora o medicamento de referência inclua posologia para a apnéia neonatal, indicação para a qual foi utilizado nesse estudo, o medicamento similar (Minoton® – Ariston), que foi utilizado no HU-USP no período de estudo, não mencionava esta indicação ou posologia para recém-nascidos ou lactentes em sua bula. Assim foi classificado como **não licenciado**.

Quanto a dopamina, apesar de o medicamento de referência ser licenciado apenas para uso adulto (Revivan® – Zambom), seu similar possui licença também para uso pediátrico (Inotropisa® - Hypofarma).

No grupo terapêutico dos fármacos que agem no sistema nervoso, todos os itens prescritos **não eram licenciados** para uso em neonatos. Esses itens representaram 57% (114/199) do total de itens **não licenciados**.

No Sistema Cardiovascular foram utilizados 39 (85%) itens **não licenciados** para uso neonatal. Essa classe de medicamentos representou 20% (39/199) do total de itens de medicamentos **não licenciados**, sendo os mais prescritos a dobutamina (n=14; 36%) e a dopamina (n=10; 26%).

No entanto, no grupo dos antimicrobianos de uso sistêmico foi observada frequência consideravelmente menor de **itens de medicamentos não licenciados** (n=15; 8%). A ampicilina e a cefotaxima foram os fármacos responsáveis por esses itens não licenciados.

Cinquenta e dois neonatos (66%) receberam de 1 a 10 itens, em média 2,35 ± 2,52 itens de medicamentos **não licenciados** no Brasil nas primeiras 24 horas de internação.

Na tabela 7 pode-se observar a frequência de **itens de medicamentos** prescritos para as três faixas etárias analisadas.

Tabela 7. Frequência de itens de medicamentos licenciados e não licenciados no Brasil para neonatos, prescritos para pacientes internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08 por faixa etária.

Itens Prescritos	Faixa Etária			Sub-Total
	Lactente	RNT	RNPT	n / (%)
	n / (%)	n / (%)	n / (%)	
Licenciados para neonatos no Brasil	3 (2)	54 (37)	90 (61)	147 (42)
Não licenciados para neonatos no Brasil	12 (6)	114 (57)	73 (37)	199 (58)
Total	15 (100)	168 (100)	163 (100)	346 (100)

Foi observado que, na faixa etária compreendida por RNT, houve maior prescrição de **itens de medicamentos não licenciados**. Para esta faixa etária, foram prescritos 114 **itens de medicamentos não licenciados**, correspondendo a 57% do total de **itens de medicamentos** prescritos. Os pacientes deste grupo

receberam entre 1 e 9 (3,06 ± 2,72) **itens de medicamentos não licenciados**, correspondendo a 21 **fármacos**: adrenalina, ampicilina, atropina, benzoato de sódio, cefotaxima, dipirona, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fentanila, filgrastima, flumazenila, furosemida, hidrato de cloral, midazolam, milrinona, ranitidina, rocurônio, salbutamol, sildenafil e tramadol.

A distribuição dos **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos para RNT pode ser visualizada na figura 12. O midazolam foi o fármaco mais prescrito (28%; 32/114), seguido por fentanila (16%; 18/114), dipirona (9%; 10/114); dobutamia (8%; 9/114), ampicilina (5%; 6/114), fenobarbital (4%; 5/114) e furosemida (4%; 5/114).

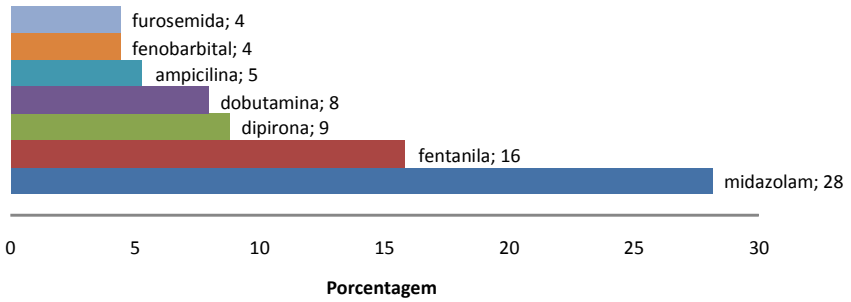


Figura 12. Comparativo porcentual dos itens de medicamentos não licenciados para uso neonatal prescritos para RNT na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Na faixa etária relativa aos RNPT, foi registrada a prescrição de 73 (37%) **itens de medicamentos não licenciados**. Esses pacientes receberam entre 1 e 10 (1,76 ± 2,26) itens de medicamentos não licenciados para uso neonatal, compreendendo 16 **fármacos**: adrenalina, aminofilina, ampicilina, cefotaxima, clotrimazol, dipirona, dobutamina, dopamina, fenoterol, fentanila, filgrastima, flumazenila, hidrato de cloral, midazolam, proximetacaína e ranitidina.

A figura 13 contempla os principais **itens de medicamentos não licenciados** para os RNPT. O midazolam foi o fármaco mais prescrito (25%; 18/73), seguido por

fentanila (23%; 17/73), dobutamina (7%; 5/73), dopamina (7%; 5/73) e ampicilina (5%; 4/73).

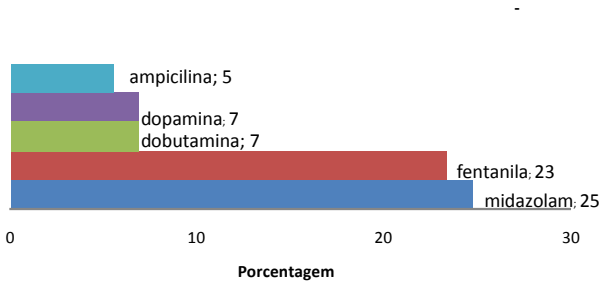


Figura 13. Comparativo porcentual dos itens de medicamentos não licenciados para uso neonatal prescritos para RNPT na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Os lactentes receberam 12 (6%) **itens de medicamentos não licenciados** para uso neonatal. O cálcio (gluconato), a dexametasona, a dipirona, a espironolactona, a fentanila, o fósforo (solução oral), a furosemida, o hidrato de cloral, a hidroclorotiazida, o midazolam, a ranitidina e o rocurônio apresentaram igual frequência de prescrição (8,33%; n=1).

A análise estatística demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o número de **itens de medicamentos não licenciados** para uso em neonatos no Brasil e prescritos para RNT e RNPT, sendo *p=0,0256*.

Para os RNT e RNPT os **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos nos dois grupos foram: midazolam (28 e 25%), fentanila (16 e 23%), dobutamina (8 e 7%) e ampicilina (5%), respectivamente.

Em relação ao total de itens prescritos os **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos para RNT e RNPT apresentaram poucas diferenças, sendo sua freqüência de prescrição de 9,2 e 5,2 % para o midazolam; 5,2 e 4,9% para a fentanila e 2,6 e 1,4%, para a dobutamina, 1,7 e 1,2% para ampicilina respectivamente.

6.4. Medicamentos SEM INDICAÇÃO no Brasil para uso em Neonatos.

Do total de itens prescritos para os neonatos, 58% (199/346) **não estavam licenciados** para uso nesta população e 4% (14/346) foram utilizados **sem indicação**.

Em relação aos itens de medicamentos licenciados 9,5% (14/147) não foram utilizados de acordo com a indicação aprovada, portanto utilizados **sem indicação**. Esse uso foi observado em 14 (18%) pacientes.

Em relação aos **fármacos**, 1 foi prescrito para indicação diferente da licenciada correspondendo a 9,1% (1/11) dos **fármacos** licenciados para esta faixa etária e 4,9% (1/41) do total. Os demais foram prescritos em doses diferentes das recomendadas correspondendo a 27,2% (3/11) dos **fármacos** licenciados para esta faixa etária e 7,3% (3/41) do total. Os **fármacos** envolvidos foram a oxacilina, a vancomicina, o alprostadil e o surfactante.

A oxacilina apresentou maior frequência de prescrição (43%; 6/14). Os grupos mais envolvidos foram os Antimicrobianos de Uso Sistêmico (57,2%; 8/14), Cardiovascular (28,5%; 4/14) e Respiratório (14,3%; 2/14).

Na tabela 8 podem ser observados os grupos terapêuticos e os medicamentos correspondentes utilizados sem indicação; sua frequência, bem como o tipo de não indicação.

Tabela 8. Frequência de itens de medicamento sem indicação no Brasil, prescritos para neonatos internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08 segundo os sistemas da classificação anatômica, terapêutica e química preconizada pela OMS.

Sistema	Itens de medicamento Descrição – n (%)		Tipo de não indicação	Observação
Antimicrobianos de uso sistêmico	oxacilina	6 (42,9)	Dose	Sobredose
	vancomicina	2 (14,3)		
Subtotal		*8 (57,2)*		
Cardiovascular	alprostadil	3 (21,4)	Dose	Subdose
	alprostadil	1 (7,1)		Sobredose
Subtotal		*4 (28,5)*		
Respiratório	surfactante	2 (14,3)	indicação	aspiração meconial
Subtotal		*2 (14,3)*		
Total		**14 (100)**		

Não foram verificados empregos de medicamentos sem indicação para faixa etária ou via de administração diferentes dos licenciados para uso neonatal.

Nove (64%) dos itens **sem indicação** foram prescritos para a faixa etária compreendida pelos RNT. Os itens prescritos foram: alprostadil, oxacilina, surfactante e vancomicina.

Na faixa etária representada pelo RNPT ocorreram 4 (29%) usos de medicamentos **sem indicação** com os fármacos oxacilina e vancomicina. Entre os lactentes foi observada uma ocorrência (7%) com o fármaco oxacilina.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa (p=0,0670) na frequência de utilização de medicamentos sem indicação para recém-nascidos termo e pré-termo.

Doze ou 86% do total de usos **sem indicação** estavam relacionados à dose, sendo 65% relacionados à sobredose, com maior frequência no grupo dos antimicrobianos de uso sistêmico. Os demais (14,5%) estavam relacionados à indicação e ocorreram pela administração de surfactante para RNT por aspiração meconial.

6.5. Medicamentos NÃO LICENCIADOS para uso neonatal nos Estados Unidos (EUA)

Dos 346 **itens de medicamento**, 166 (47%) estavam **licenciados** para uso em neonatos nos EUA. Esses itens são representados por 14 (34%) **fármacos**: alprostadil, amicacina, ampicilina, cálcio (gluconato) somente para lactentes, cefotaxima, ceftriaxona, fitomenadiona, furosemida (solução oral), naloxona, oxacilina, penicilina, retinol associado ao colecalciferol, surfactante e vancomicina.

Os 182 (53%) **itens de medicamentos** prescritos **não licenciados** para uso na população neonatal nesse país compreenderam 27 (66%) **fármacos**: adrenalina, aminofilina, atropina, benzoato de sódio, clotrimazol, dexametasona, dipirona, dobutamina, dopamina, espironolactona, fenobarbital, fenoterol, fentanila, filgrastima, flumazenila, fósforo, furosemida (solução injetável), hidrato de cloral, hidroclorotiazida, midazolam, milrinona, proximetacaína, ranitidina, rocurônio, salbutamol, sildenafil e tramadol. A proporção entre itens de prescrição licenciados e **não licenciados** para uso neonatal, nesse país, pode ser observada na figura 14.

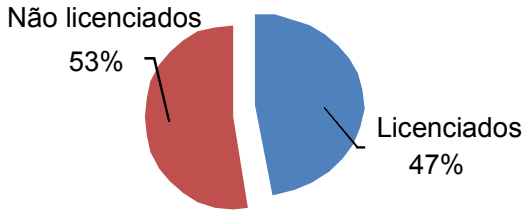


Figura 14. Itens de prescrição licenciados e não licenciados para uso neonatal nos EUA, prescritos para pacientes internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Dentre os **fármacos** não licenciados para essa população, 2 (1%) não possuíam apresentações licenciadas disponíveis, também, para a população adulta, a saber: dipirona e fósforo (figura 15). Estes **fármacos** correspondem a 14 (4%) **itens de medicamentos** prescritos.

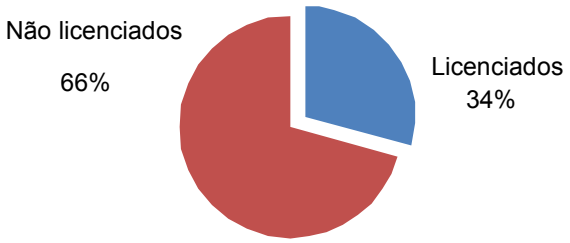


Figura 15. Fármacos licenciados e não licenciados nos EUA pra uso em neonatos e prescritos para pacientes internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Cinquenta (63%) pacientes da UTINEO receberam medicamentos **não licenciados**. Em média, os pacientes receberam entre 1 e 9 (1,73 ± 2,40) itens de medicamentos prescritos **não licenciados** pela FDA.

Diferente do Brasil, a FDA aprova o uso dos antimicrobianos ampicilina e cefotaxima na sepse neonatal e o gluconato de cálcio é licenciado para uso em lactentes, faixa etária para a qual foi utilizado nesse estudo, portanto foi considerado item licenciado.

Verificou-se que fármacos que atuam no sistema nervoso corresponderam a 63% (114/182) dos **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos, sendo midazolam 45% (51/114) e fentanila 32% (36/114), os principais itens prescritos.

Os outros grupos de fármacos apresentaram fração consideravelmente menor, como por exemplo, o Sistema Cardiovascular 21% (39/182), representado principalmente pela dobutamina 30% (14/46) e dopamina 22% (10/46).

Entre os antimicrobianos de uso sistêmico todos eram licenciados para uso na população neonatal.

Ressalta-se que a dipirona não é licenciada para uso em qualquer paciente, independente da idade, tendo sido retirada do mercado americano em 1977 devido a relatos de eventos adversos graves. O fósforo também não apresenta especialidade farmacêutica licenciada no país (Dipyrone, 2009).

O benzoato de sódio possui forma farmacêutica licenciada associada ao fenilacetato de sódio para uso pediátrico por via parenteral (Sodium benzoate, 2009).

O fenoterol é licenciado nos EUA somente sob a forma de aerosol e não traz informações para uso na população neonatal (Fenoterol, 2009).

O tramadol possui forma farmacêutica sólido-oral licenciada para uso acima de 16 anos nesse país (Tramadol, 2009).

A classificação dos itens prescritos conforme descrito no item 5.5 de Método (Organização dos dados) pode ser observada na tabela 9.

Tabela 9. Classificação e perfil de utilização de medicamentos não licenciados nos EUA para uso em neonatos e prescritos para pacientes internados na UTI-NEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Classificação dos fármacos	Fármaco Descrição	Frequência n / (%)
Sem especialidades farmacêuticas disponíveis	dipirona	13 (7,25)
	fenoterol*	2 (1,1)
	fósforo	2 (1,1)
	tramadol*	1 (0,55)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para utilização em neonatologia	espironolactona	1 (0,55)
	hidroclorotiazida	1 (0,55)
	sildenafil	1 (0,55)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas adultas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	dobutamina	14 (7,70)
	dopamina	10 (5,50)
	fenobarbital	5 (2,75)
	milrinona	1 (0,55)
	proximetacaína	1 (0,55)
	ranitidina (injetável)	7 (3,85)
Disponíveis em especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	adrenalina	5 (2,75)
	aminofilina	2 (1,10)
	atropina	1 (0,55)
	benzoato de sódio	2 (1,10)
	clotrimazol	1 (0,55)
	dexametasona	1 (0,55)
	fentanila	36 (19,80)
	filgrastima	5 (2,75)
	flumazenila	2 (1,10)
	furosemida (injetável)	6 (3,30)
	hidrato de cloral	7 (3,85)
	midazolam	51 (28,00)
	rocurônio	2 (1,10)
	salbutamol	2 (1,10)
Total		182 (53)

* fenoterol e tramadol possuem formas farmacêuticas nos EUA diferentes das registradas no Brasil.

Os fármacos disponíveis em formas farmacêuticas para uso adulto e que necessitaram de adaptação para uso em neonatologia foram: espironolactona, hidroclorotiazida e sildenafil.

As formulações para populações adultas que puderam ser utilizadas, em doses menores, por neonatos, foram: dobutamina, dopamina, fenobarbital, milrinona, proximetacaína e ranitidina sob a forma farmacêutica injetável.

Os **itens de medicamentos não licenciados** constituídos por especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica foram: adrenalina, aminofilina, atropina, benzoato de sódio, clotrimazol, dexametasona, fentanila, filgrastima, flumazenila, furosemida (solução injetável), hidrato de cloral, midazolam, rocurônio e salbutamol.

Quanto ao gluconato de cálcio, solução injetável, seu uso é licenciado para lactentes nos EUA. Como a prescrição foi feita para paciente nessa faixa etária esse fármaco foi classificado como licenciado, segundo os critérios americanos.

A frequência de prescrição de itens licenciados e **não licenciados** para as três faixas etárias pode ser verificada na tabela 10.

Tabela 10. Frequência de medicamentos licenciados e não licenciados nos EUA, prescritos para neonatos internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08 por faixa etária.

Itens Prescritos	Faixa Etária			Sub-Total
	Lactente	RNT	RNPT	n / (%)
	n / (%)	n / (%)	n / (%)	
Licenciados para neonatos nos EUA	7 (3)	64 (39)	93 (57)	164 (47)
Não licenciados para neonatos nos EUA	8 (4)	104 (57)	70 (38)	182 (53)
Total	15 (100)	168 (100)	163 (100)	346 (100)

Foi observado que para os recém-nascidos a termo houve maior prescrição de **itens de medicamentos não licenciados**. Para essa faixa etária, foram prescritos 104 (57%) **itens de medicamentos não licenciados**, correspondendo a 30% (104/346) do total de **itens de medicamentos** prescritos. Os pacientes deste

grupo receberam entre 1 e 6 (2,23 ± 1,48) **itens de medicamentos não licenciados**, correspondendo a 16 **fármacos**: adrenalina, atropina, dipirona, dobutamina, dopamina, fenobarbital, fentanila, filgrastima, flumazenila, midazolam, milrinona, ranitidina, rocurônio, salbutamol, sildenafil e tramadol.

Para a faixa dos RNPT foi registrada a prescrição de 70 (38%) **itens de medicamentos não licenciados**, correspondendo a 20% (70/346) do total de itens prescritos. Esses pacientes receberam entre 1 e 9 (1,29 ± 1,94) **itens de medicamentos não licenciados** para uso neonatal, compreendendo 12 **fármacos**: adrenalina, clotrimazol, dipirona, dobutamina, dopamina, fenoterol, fentanila, filgrastima, flumazenila, midazolam, proximetacaína e ranitidina.

Os lactentes receberam 8 (4%) **itens de medicamentos não licenciados** para uso neonatal, correspondendo a 2% (8/346) do total de itens prescritos. Os **itens de medicamentos não licenciados** prescritos para essa faixa etária foram: dexametasona, espironolactona, fentanila, fósforo (solução oral), hidrato de cloral, hidroclorotiazida, midazolam e rocurônio. Todos apresentaram igual frequência de prescrição (12,5%).

A análise estatística, demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o número de **itens de medicamentos não licenciados** nos EUA para uso em neonatos e prescritos para RNPT e RNT, sendo *p=0,0451*.

Para os RNT e RNPT os **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos nos dois grupos foram: midazolam (18 e 10%), fentanila (10 e 9%), dipirona (5,5 e 1%), dobutamina (4,9 e 2,7%) e dopamina (2,7%), respectivamente para as dois grupos de pacientes.

Em relação ao total de itens prescritos os **itens de medicamentos não licenciados** mais prescritos para RNT e RNPT apresentaram poucas diferenças. Sua freqüência de prescrição foi de 9,5 e 5,2 % para o midazolam; 5,5 e 4,9% para a fentanila e 2,9 e 0,6%, para a dipirona, 2,6 e 1,4% para a dobutamina e 1,4% para a dopamina, respectivamente para RNT e RNPT.

6.6. Medicamentos SEM INDICAÇÃO nos EUA para uso em Neonatos

Foram verificados 18 itens de medicamento prescritos **sem indicação** baseando-se nos critérios da FDA, correspondendo a 5,2% (18/346) do número total de itens prescritos e 10,9% (18/164) dos itens licenciados para essa faixa etária. Os sete fármacos envolvidos foram: o alprostadil, a ampicilina, o cálcio, a ceftriaxona, a oxacilina, o surfactante e a vancomicina, correspondendo a 50% (7/14) dos fármacos licenciados para uso nessa faixa etária e 17% (7/41) do total.

A distribuição dos itens **sem indicação** pode ser observada na tabela 11.

Tabela 11. Frequência de itens de medicamentos sem indicação nos EUA, prescritos para neonatos internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08 segundo os sistemas da classificação anatômica, terapêutica e química preconizada pela OMS.

Sistema	Itens de Medicamento Fármaco	n (%)	Tipo de não indicação	Observação
Antimicrobianos de uso sistêmico	oxacilina	6 (33)	dose	sobredose
	ceftriaxona	2 (11)		
	vancomicina	2 (11)		
	ampicilina	1 (6)	dose	subdose
Subtotal		11 (61)		
Cardiovascular	alprostadil	3 (16)	dose	subdose
		1 (6)		sobredose
Subtotal		4 (22)		
Respiratório	surfactante	2 (11)	indicação	aspiração meconial
Subtotal		2 (11)		
Alimentar e metabolismo	cálcio, gluconato	1 (6)	via	forma farmacêutica injetável por via enteral
Subtotal		1 (6)		
Total		18 (100)		

Houve predominância de **itens de medicamentos sem indicação** no grupo dos antimicrobianos de uso sistêmico (n=11; 61%), seguido pelos sistemas

cardiovascular (n=4; 22%), respiratório (n=2; 11%) e alimentar e metabolismo (n=1; 6%).

Dezesseis pacientes, 20% (16/79) da amostra analisada, receberam ao menos 1 item **sem indicação**. Os motivos observados foram dose (n=15; 83%), indicação não aprovada (n= 2; 11%) e via (n=1; 6%).

Em relação à indicação terapêutica, foram verificados 2 (11%) itens prescritos com indicação diferente da aprovada. Essas ocorreram no grupo respiratório, especificamente, com o surfactante.

Quanto à dose, foram observados 15 (83%) itens prescritos **sem indicação**, sendo 11 (73%) por sobredose e 4 (27%) por subdose. Esses envolveram medicamentos dos grupos de antimicrobianos de uso sistêmico (ampicilina, ceftriaxona, oxacilina e vancomicina) e cardiovasculares (alprostadil).

Foi verificada maior utilização de **itens de medicamentos sem indicação** na faixa etária compreendida pelos RNT. Nesse grupo foram utilizados 12 (67%) itens de medicamentos **sem indicação**. Os fármacos envolvidos foram: alprostadil, ampicilina, ceftriaxona, oxacilina, surfactante e vancomicina. Sete (39%) itens de medicamentos, representados por alprostadil, ceftriaxona, oxacilina e vancomicina, foram utilizados em dose maior que a recomendada e 3 (17%), representados por alprostadil e ampicilina, em subdose.

Para essa faixa etária 2 (11%) **itens de medicamentos** foram utilizados para indicações terapêuticas diferentes das aprovadas. Essa utilização ocorreu com o surfactante para aspiração meconial.

No grupo dos RNPT ocorreram 4 (22%) **itens de medicamentos** prescritos **sem indicação**. Esses itens foram compreendidos pelos **fármacos** oxacilina, vancomicina e alprostadil. A oxacilina (n=2; 11%) e a vancomicina (n=1; 6%) foram utilizadas em doses maiores que as recomendadas, enquanto o alprostadil (n=1; 6%) em subdose.

A análise estatística demonstrou diferença significativa entre o número de medicamentos sem indicação para RNT em relação aos RNPT, sendo p= 0,0315.

Na faixa etária compreendida pelos lactentes foram verificados 2 (11%) **itens de medicamentos** prescritos **sem indicação**. Os **fármacos** envolvidos foram: cálcio (gluconato) e oxacilina. Esses foram utilizados de modo diferente da aprovação quanto à via e dose (sobredose), respectivamente.

6.7. Diferenças entre Brasil e EUA

Os 346 **itens de medicamentos** prescritos para os pacientes da UTINEO corresponderam a 41 **fármacos**. Destes, 3 (7,3%) fármacos não possuíam especialidade farmacêutica disponível no Brasil para utilização em qualquer faixa etária, sendo utilizadas preparações magistrais para o atendimento dos pacientes. Dos 38 **fármacos** restantes 63% (n=24) não dispunham de bula no Bulário Eletrônico e 50% (n=19), no Compêndio de Bulas de Medicamentos ambos da ANVISA (Anexo F).

Os 24 **fármacos** que não possuíam texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA são adrenalina, alprostadil, aminofilina, ampicilina, atropina, cálcio, dexametasona, dopamina, espironolactona, fenobarbital, fenoterol, filgrastima, fitomenadiona, hidroclorotiazida, milrinona, naloxona, pancurônio, proximetacaína, ranitidina, retinol associado a colecalciferol, rocurônio, salbutamol, sildenafil e surfactante.

Foram observados 19 **fármacos** que não apresentavam texto de bula no Compêndio de Bulas de Medicamentos da ANVISA: adrenalina, alprostadil, atropina, cálcio, dexametasona, espironolactona, fenobarbital, fenoterol, filgrastima, fitomenadiona, hidroclorotiazida, milrinona, naloxona, pancurônio, proximetacaína, retinol associado a colecalciferol, rocurônio, sildenafil e surfactante.

A *British National Formulary for Children* (BRITISH NATIONAL FORMULARY FOR CHILDREN, 2007) apenas não registrou especialidades farmacêuticas para dipirona e fósforo que não são licenciados na Inglaterra. O Micromedex® apresentou monografia para a dipirona, mesmo não sendo licenciado nos EUA, no entanto, também não apresentou informações para o fósforo que não é licenciado nessa apresentação nos EUA. (figura 16).

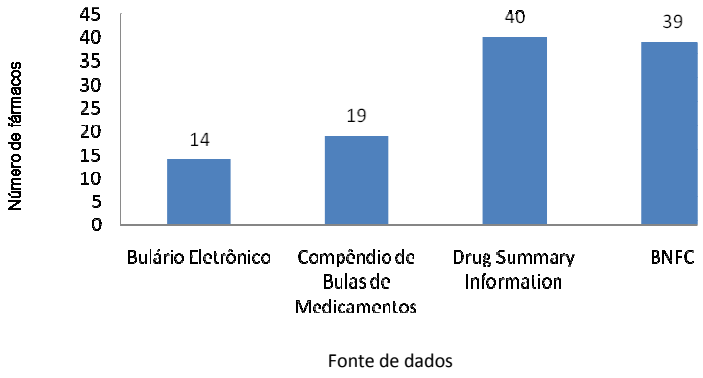


Figura 16. Gráfico comparativo do número de fármacos com informações disponíveis segundo a fonte de dados e prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Foi verificada uma diferença de 5% **de itens de medicamentos licenciados** para uso neonatal, de acordo com os critérios brasileiros e americanos, como pode ser observado na figura 17.

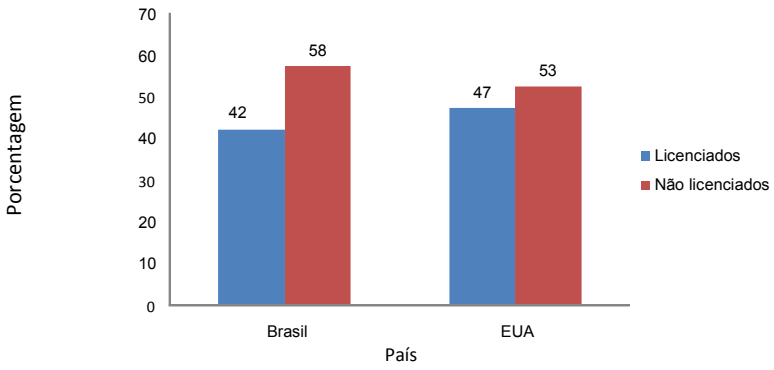


Figura 17. Gráfico comparativo da porcentagem de itens de medicamentos licenciados e não licenciados para uso neonatal, prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

No Brasil foi verificada maior utilização de **itens de medicamentos não licenciados** (n=199) para uso neonatal, porém essa diferença não é significativa, sendo p=0,0715.

A exposição dos pacientes a **itens de medicamentos não licenciados** foi semelhante, sendo de 66 (52/79) e 63% (50/79), respectivamente, de acordo com os critérios de licenciamento brasileiros e americanos.

Os **itens de medicamentos não licenciados** para uso em neonatos utilizados durante esse estudo apresentavam diferenças quanto à disponibilidade de forma farmacêutica e ao licenciamento para uso adulto e pediátrico nos dois países. Na tabela 12 podem ser verificados os **itens de medicamentos não licenciados** segundo os critérios brasileiros e americanos e sua respectiva freqüência de utilização.

A avaliação qualitativa revela diferenças não somente com relação à disponibilidade de medicamentos licenciados para neonatos, mas em relação a disponibilidade de formas farmacêuticas entre os países.

O tramadol e o fenoterol possuem apresentações diferentes nos dois países. No Brasil há forma farmacêutica de uso parenteral para o tramadol e solução para nebulização para o fenoterol. Nos EUA o tramadol apresenta-se sob a forma sólido-oral (comprimidos) e o fenoterol como aerosol, ambos licenciados apenas para uso adulto.

Naquele país, ao contrário do Brasil, são disponíveis: a) benzoato de sódio associado ao fenilacetato de sódio para uso parenteral; b) hidrato de cloral, nas apresentações xarope e supositório; c) furosemida solução oral. No entanto a dipirona não esta licenciada para uso no mercado americano.

Tabela 12. Medicamentos não licenciados para uso neonatal no Brasil e nos EUA, prescritos para pacientes internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Classificação dos itens prescritos (grupo)	Brasil	Frequência de prescrição (%)	Frequência no grupo (%)	EUA	frequência de prescrição n (%)	Frequência no grupo (%)
Sem especialidades farmacêuticas disponíveis	hidrato de cloral benzoato de sódio fósforo	7(3,50) 2 (1,00) 2 (1,00)	5,5	dipirona fenoterol* fósforo tramadol*	13 (7,25) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (0,55)	10
Disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para utilização em neonatologia	espironolactona furosemida (s. oral) hidroclorotiazida sildenafil	1 (0,50) 1 (0,50) 1 (0,50) 1 (0,50)	2	espironolactona hidroclorotiazida sildenafil	1 (0,55) 1 (0,55) 1 (0,55)	1,6
Disponíveis em especialidades farmacêuticas adultas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	dobutamina filgrastima milrinona ranitidina (injetável) tramadol*	14 (7,00) 5 (2,50) 1 (0,50) 7 (3,50) 1 (0,50)	14	dobutamina dopamina fenobarbital milrinona proximetacaína ranitidina (injetável)	14 (7,70) 10 (5,50) 5 (2,75) 1 (0,55) 1 (0,55) 7 (3,85)	20,9
Disponíveis em especialidades farmacêuticas pediátricas que puderam ser utilizados em neonatos sem adaptação da forma farmacêutica	Adrenalina Aminofilina ampicilina atropina cálcio cefotaxima clotrimazol dexametasona dipirona dopamina fentanila fenobarbital fenoterol* flumazenila furosemida (s.injetável) midazolam proximetacaína rocurônio salbutamol	5 (2,50) 2 (1,00) 10 (5,00) 1 (0,50) 1 (0,50) 5 (2,50) 1 (0,50) 1 (0,50) 13 (6,50) 10 (5,00) 36 (18,50) 5 (2,50) 2 (1,00) 2 (1,00) 6 (3,00) 51 (25,50) 1 (0,50) 2 (1,00) 2 (1,00)	78,5	adrenalina aminofilina benzoato de sódio atropina cálcio (somente para lactentes) clotrimazol dexametasona fentanila filgrastima flumazenila furosemida (solução injetável) hidrato de cloral midazolam rocurônio salbutamol	5 (2,75) 2 (1,10) 2 (1,10) 1 (0,55) 0 (0) 1 (0,55) 1 (0,55) 36 (19,80) 5 (2,75) 2 (1,10) 6 (3,30) 7 (3,85) 51 (28,00) 2 (1,10) 2 (1,10)	67,5
Total		199 (100)	100		182 (100)	100

* fenoterol e tramadol possuem formas farmacêuticas nos EUA diferentes das registradas no Brasil.

A figura 18 demonstra a diferença porcentual entre o número de **fármacos** com especialidades farmacêuticas licenciadas nos dois países.

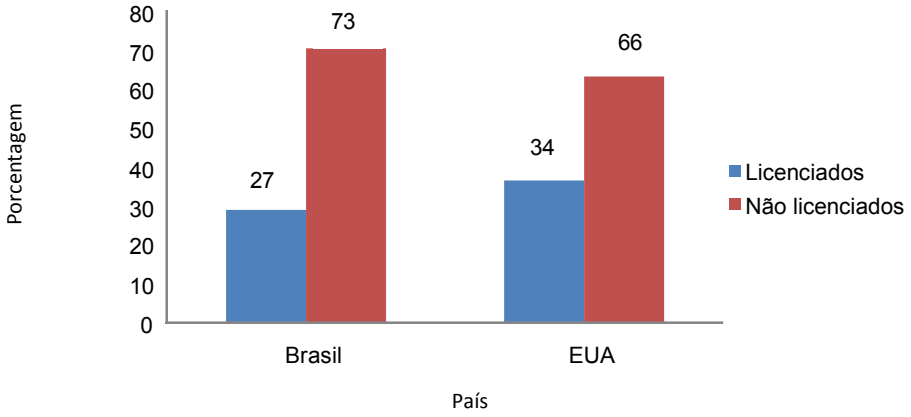


Figura 18. Comparativo porcentual do número de fármacos com especialidades farmacêuticas licenciadas e não licenciadas, prescritos para neonatos internados na UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Com relação ao uso **sem indicação** não foram verificadas diferenças quanto a frequência de utilização de **itens de medicamentos sem indicação** entre Brasil (9,5%; 14/147) e EUA (10,9%; 18/164) conforme demonstrado na figura 19.

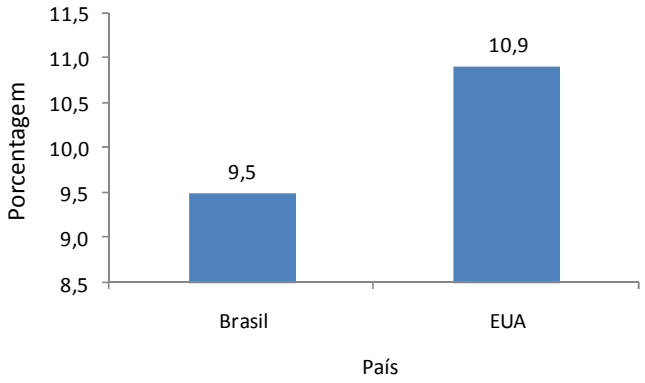


Figura 19. Comparativo porcentual do número de itens de medicamentos sem indicação, prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Quanto ao total de itens de medicamentos prescritos também não foram verificadas diferenças entre os paises, sendo que para o Brasil foi verificado 4% (14/346) e para os EUA 5,2% (18/346).

A diferença entre os fármacos licenciados para uso em neonatos e utilizados **sem indicação** no Brasil e nos EUA foi de 13,6% e sua proporção pode ser observada na figura 20.

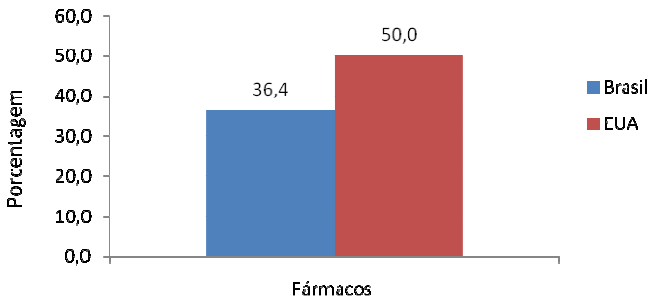


Figura 20. Comparativo porcentual do número fármacos licenciados para neonatos e utilizados sem indicação para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

No Brasil os fármacos utilizados **sem indicação** representaram 36,4% (4/11) dos licenciados no país para uso em neonatos e 9,7% (4/41) do total de fármacos do estudo, enquanto que nos EUA esses correponderam a 50% (7/14) dos fármacos licenciados para uso nessa faixa etária e 17% (7/41) do total.

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa quanto ao número de itens **sem indicação** prescritos para RNT e RNPT no Brasil (p=0,0670), contudo com relação aos EUA tal diferença foi observada (p= 0,0315).

O perfil de uso de medicamentos sem indicação foi semelhante entre os países estudados. Os tipos de uso **sem indicação** no Brasil e EUA podem ser verificadas na figura 21.

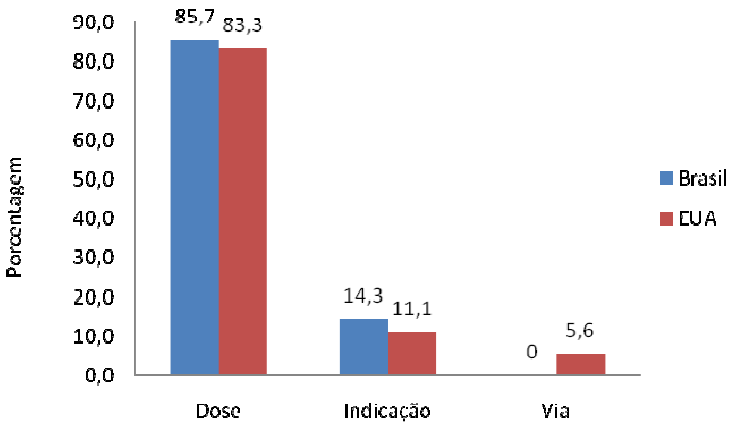


Figura 21. Comparativo porcentual do número de itens de medicamentos sem indicação, de acordo com o tipo, prescritos para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

Quanto à exposição dos pacientes aos medicamentos **sem indicação**, no Brasil esta foi de 18% e nos EUA de 20%. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os países analisados, sendo p=0,4793.

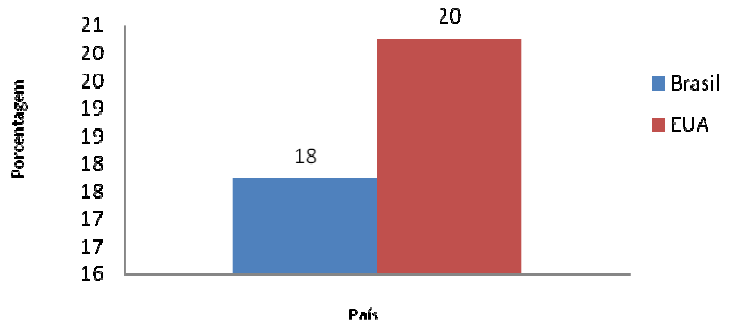


Figura 22. Comparativo porcentual da exposição a itens de medicamentos sem indicação utilizados para pacientes da UTINEO do HU-USP no período de 12/03/08 a 03/11/08.

7. DISCUSSÃO

A história da farmacoterapia registra vários episódios de eventos adversos na população pediátrica e neonatal, como por exemplo: a morte de 107 crianças que receberam o elixir de sulfanilamida em dietilenoglicol em 1937; o aumento da mortalidade neonatal associada ao *Kernicterus* em recém-nascidos prematuros que receberam sulfonamida, em 1956; a descrição de colapso cardiovascular em neonatos que recebiam cloranfenicol, em 1959 e as mortes de crianças que receberam infusões de propofol em alta dose ou por mais de 48 horas na década de 90, entre outros (RACHMANINA, VAN DEN ANKER, 2006; BRAY, 1998;).

Os eventos adversos descritos exemplificam que o emprego de fármacos sem a devida garantia de eficácia e, sobretudo, da segurança somente pode ser justificado em situações na qual o risco de utilizá-los é menor do que o de não fazê-lo (WANNMACHER**,** 2007).

Para muitos casos, a farmacoterapia pediátrica continua sendo realizada empiricamente ou com extrapolações de dados obtidos em estudos clínicos desenvolvidos em população adulta. Tal prática é documentada principalmente em países europeus e nos EUA. (HOREN; Montastruc; LAPEYRE-MESTRE, 2002; O'DONNELL; STONE; MORLEY, 2002; CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; TURNER, et al., 1998).

Nos EUA, na Europa e, posteriormente, em outros países, foram observadas ações a fim de alterar este cenário, ou seja, garantir medicamentos seguros e eficazes com base em evidências científicas para a população pediátrica (GAZARIAN et al., 2006; CONROY; MCINTYRE, 2005).

Infelizmente as medidas adotadas ainda não geraram aumento significativo no número de medicamentos licenciados para essa população e é freqüente a utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação**. Essa, embasada, apenas, em extrapolações de dados de estudos realizados com pacientes adultos ou

em relatos de casos da literatura médica. Isto expõe as crianças a maior incidência de risco (CUZZOLIN; ATZEI; FANOS, 2006; MCINTYRE; CONROY, 2005).

CONROY e MCINTYRE (2005) verificaram que cerca de 90% dos neonatos recebem ao menos um medicamento não licenciado ou sem indicação durante sua estadia em unidades de terapia intensiva.

RACHMANINA e VAN DEN ANKER (2006) reforçam que tal utilização não é capaz de gerar evidências e ainda expõe estas populações a riscos que poderiam ser monitorados em ensaios clínicos controlados.

Com relação ao aspecto ético, Yeung (2007) ressalta que seria justificável conduzir ensaios clínicos controlados a oferecer tratamentos sem evidência científica razoável, ou seja, baseados apenas em relatos de experiências locais, uma vez que o ensaio clínico tem maior capacidade de responder a questões de eficácia e segurança sobre um tratamento.

No Brasil, embora os poucos estudos efetuados já tenham demonstrado perfis de utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação**, semelhantes aos relatados na literatura internacional, e de o assunto ter sido exposto na mídia, ainda não houve adoção de medidas para estabelecer esse uso e promover realização de estudos nessa população (SANTOS, 2008; 2006).

A ANVISA, segundo comunicado em seu site, informa seu posicionamento em relação ao uso de medicamentos *off-label*, descrevendo que:

> [...] o uso destes medicamentos é feito por conta e risco do médico que o prescreveu, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado[...].

Acrescenta, ainda, que:

> [...] podem ocorrer situações em que um médico queira tratar pacientes que tenham certas condições que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela [...].

As únicas ações em que a agência faz menção ao risco da utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** são os cursos de Uso Racional de Medicamentos, realizados em parceria com a OMS (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2007).

7.1. Dificuldade de obtenção de informações

Houve dificuldade na obtenção de informações claras e precisas sobre o licenciamento e indicações de medicamentos para a população neonatal em todas as fontes consultadas, fato relatado também por outros pesquisadores (WILKES, JONHNS, 2009). Nas fontes brasileiras foram observadas, inclusive, posologia de formas farmacêuticas sólido-orais (comprimidos) para lactentes, ou seja, bebês com idade de 1 a 23 meses de idade (Clorana® - Sanofi-Synthelabo).

Neste estudo, 59% dos medicamentos prescritos não dispunham de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA e 46% no Compêndio de Bulas de Medicamentos da mesma agência, sendo que as informações referentes à licença para uso em neonatos e indicação foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos utilizados no SFHU-USP no momento do estudo.

As bulas de medicamentos, embora sejam fontes de informação sobre os produtos, podem não apresentar dados fidedignos. Segundo Gonçalves e cols. (2002), em estudo que avaliou 168 bulas de 41 fármacos, com relação às informações ao paciente e aos profissionais de saúde, foram observados que 91,4 e 97% dos textos analisados, respectivamente, apresentaram-se insatisfatórios. Os autores verificaram que quanto às informações técnicas, 80% eram incompletas com relação a contra-indicações, 70% quanto a precauções e advertências, 67,3% quanto a interações medicamentosas, 58,6% quanto a indicações e 57,3% quanto a reações adversas. Ainda foram observados, com relação à população pediátrica, indicação de uso sem a específica posologia.

A ANVISA, por meio da RDC 140, de 29 de maio de 2003, estabeleceu: a) a divisão das bulas em duas partes, uma destinada ao paciente e outra aos profissionais de saúde; b) a criação da lista de medicamentos padrão para texto de

bula; c) a adoção de classificação de risco para gestantes; d) a apresentação de resultados de eficácia. Também publicou o Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM) e disponibilizou o Bulário Eletrônico em seu *website*. No entanto essas ações são insuficientes para atender a prescrição racional de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003a).

Mesmo para os medicamentos que possuíam textos de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA e no Compêndio de Bulas de Medicamentos da mesma agência, foi verificado que alguns dos textos são incompletos; não uniformes quanto à disposição das informações exigidas; e pouco claros em aspectos relevantes, como por exemplo: indicação, dosagem e uso em populações específicas. Deve-se ressaltar que os textos de bulas, tanto do bulário eletrônico como do CBM, são de responsabilidade das empresas detentoras do registro. Caldeiras, Neves e Perini (2008) que realizam revisão sobre a evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil observaram que, apesar da inegável evolução nesse aspecto, ainda há problemas como as bulas de genéricos e similares e que há necessidade de ampliação da lista de referência para padrão de texto de bula.

Entretanto, em agosto de 2008, a ANVISA retirou o acesso ao Bulário Eletrônico e divulgou, em seu *website*, que estava trabalhando em um novo procedimento para a verificação, atualização e publicação dos textos de bulas, bem como, em uma proposta de regulamentação para a questão. Assim, a partir dessa data, o bulário não pode mais ser consultado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Segundo a RDC 136, de 29 de maio de 2003, todos os medicamentos novos para serem registrados no país devem obedecer às diretrizes descritas na norma, ou seja, toda indicação terapêutica presente na bula deve ser comprovada por meio de evidências obtidas por estudos clínicos conduzidos com o medicamento em questão. Assim, pode-se concluir que para que o medicamento seja aprovado para uso pediátrico devem ser conduzidos estudos clínicos em crianças com resultados de eficácia e segurança satisfatórios (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003b). No entanto, foi possível verificar que há medicamentos licenciados para uso

pediátrico no Brasil mesmo na ausência de tal informação, como exemplo, a dobutamina e o fenobarbital.

Verificou-se que não há padronização do licenciamento para medicamentos similares e de referência, como por exemplo, os medicamentos aminofilina, cefotaxima e dopamina. No primeiro caso o medicamento de referência (Aminofilina Sandoz® - Novartis) está licenciado para uso adulto e pediátrico, incluindo posologia para a apnéia neonatal. No entanto o medicamento similar (Minoton® - Ariston), apesar de ser licenciado para uso adulto e pediátrico, não apresenta qualquer menção a faixa etária neonatal.

A bula do medicamento de referência cefotaxima (Claforan®-Aventis-Pharma) traz a informação de que esse é contra-indicado em menores de 30 meses de idade, enquanto um de seu similar (Cetazima® - Novafarma) inclui posologia para neonatos.

O medicamento de referência (Revivan® - Zambon) é licenciado no país apenas para uso adulto, no entanto seu similar (Inotropisa® - Hypofarma) é licenciado para uso adulto e pediátrico.

Segundo Costa (2007), embora exista no país legislação para o registro de medicamentos, não são observadas orientações específicas quanto aos medicamentos de uso pediátrico.

No Brasil, ainda há problemas com a divulgação das informações de indicação e utilização de fármacos em formas farmacêuticas adequadas e com comprovação de eficácia e segurança realizadas por meio de ensaios clínicos para a população adulta.

Essas observações demonstram que são necessárias regulações adicionais para a uniformização dos dados dos textos de bula dos vários fabricantes, a fim de garantir uma farmacoterapia adequada e racional.

7.2. Diferenças de terminologia e nomenclatura

Durante a revisão da literatura, constataram-se que foram utilizadas classificações distintas para categorizar os medicamentos como não licenciado "*unlicensed"* e sem indicação "*off- label"*.

Bavdekar, Gogtay e Sadawarte (2008) realizaram estudo prospectivo para determinar o perfil de utilização de medicamentos *off-label*, em enfermaria pediátrica de hospital terciário, em Mumbai. Os autores classificaram a administração de medicamentos não licenciados para a população pediátrica como sem indicação.

t'Jong e cols. (2001) estudaram a utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para crianças, em hospital pediátrico alemão. Nesse estudo foram considerados **não licenciados** medicamentos contra-indicados para uso em crianças e aqueles que não continham informação sobre o uso para esta faixa etária.

Conroy, McIntyre e Choonara (1999), Barr e cols. (2002), e O'Donnell e cols. (2002) classificaram como **não licenciados** medicamentos sem registro no país de estudo, formulações magistrais e medicamentos para pesquisa. Os demais medicamentos, registrados no país, embora pudessem não ser aprovados para uso na faixa etária neonatal ou pediátrica, especificamente, foram considerados sem indicação quanto à idade.

Neubert e cols. (2008) realizaram estudo sobre as definições de *off-label* e *unlicensed*. Esse estudo foi composto por duas etapas: a) revisão da literatura e b) questionário aos especialistas no assunto com perguntas sobre a necessidade e as condições desejadas para o desenvolvimento de definições comuns, os riscos da utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para crianças, situações para distinção dos termos "unlicensed" e "off-label", os esforços empregados até o momento para regular o assunto, assim como definições propostas para tal utilização.

Na primeira etapa, a revisão da literatura demonstrou semelhanças e diferenças entre as definições empregadas nos estudos analisados, como por exemplo, nos trabalhos de t'Jong e cols. (2002) e Carvalho e cols. (2003) que classificam como uso **não licenciado** a ausência de informação sobre dosagem para uma faixa etária específica.

Na segunda etapa do estudo foi verificada falta de consenso para situações como: 1) se o uso de uma especialidade farmacêutica fora dos termos da licença deve ser considerado **sem indicação** ou **não licenciado**; 2) se o uso de uma especialidade farmacêutica em uma situação contra-indicada ou para a qual ainda não há indicação deve ser considerado **sem indicação**, **não licenciado** ou nenhuma das anteriores.

A falta de uniformidade entre as definições de "**não licenciado**" e "**sem indicação**" pode dificultar, ou mesmo, inviabilizar a comparação entre estudos, comprometendo análises epidemiológicas.

7.3. População do estudo

A maior parte da amostra foi composta por recém-nascidos prematuros (RNPT) (52%; n=41), seguidos dos recém-nascidos a termo (44%, n=35). Assim como em outros estudos assemelhados (KUMAR et al., 2008; MARTÍNEZ et al., 2005; O'DONNELL; STONE; MORLEY, 2002; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999).

Houve pequena participação de lactentes (n=3), o que dificultou a comparação dos dados entre as faixas etárias. Possivelmente tenha sido a dificuldade de outros autores, porque não foram encontrados trabalhos descrevendo pacientes nesta faixa etária (KUMAR et al., 2008; MARTÍNEZ et al., 2005; O'DONNELL; STONE; MORLEY, 2002; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999).

As causas de admissão em UTINEO, para recém-nascidos a termo, variaram nos estudos publicados (MARTÍNEZ et al., 2005; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999). Martínez e cols. (2005) realizaram estudo prospectivo em UTI Neonatal, em Barcelona, e observaram que as malformações congênitas foram as principais

causas de admissão (74%). No entanto, Conroy, McIntyre e Choonara (1999) descreveram, em neonatos termo admitidos na UTI de um Hospital Pediátrico em Derby, várias causas de admissão com proporção bem maior que a de malformações congênitas, que havia sido de 9%: sepse (29%), hipoglicemia (24%), taquipnéia (14%).

Nesse estudo e no de O'Donnell, Stone e Morley (2002), realizado em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Austrália, o desconforto respiratório foi a principal causa de internação para as faixas etárias.

Tais diferenças podem ser o reflexo das características e da complexidade do atendimento ofertado pelas instituições. Embora alguns trabalhos não os tenham informado, impossibilitando, muitas vezes, a comparação dos dados obtidos.

7.4. Medicamentos mais prescritos

Foram prescritos 346 **itens de medicamentos**, contemplando 41 **fármacos**. Os pacientes admitidos receberam de 1 a 12 (4,38 ± 2,96) itens de medicamentos. Martínez e cols.(2005), que estudaram a utilização **de medicamentos não licenciados** e **sem indicação** em neonatos internados em UTI em Barcelona, encontraram resultados semelhantes de 1 a 14 itens de medicamentos, sendo em média 3,9.

Kumar e cols. (2008), que avaliaram apenas medicamentos parenterais em unidade de terapia intensiva neonatal de hospital terciário de Chicago, relatam média maior de utilização de medicamentos por paciente (8,5 ± 8,3). Isto pode estar relacionado ao fato de cada dose de medicamento prescrito ter sido considerada como um **item de medicamento**.

Neste estudo, os **fármacos** que agem no Sistema Nervoso constituíram a maior parte dos itens prescritos. Resultados diferem do padrão da literatura analisada, que revelou uma frequência maior de utilização de antimicrobianos (KUMAR, et al., 2008; REESE, et al., 2006; DELL'AERA, et al., 2006; MARTÍNEZ, et al., 2005; O'DONNEL, et al., 2002; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999).

Essa diferença pode ser conseqüência de: 1) perfil de enfermidades dos pacientes admitidos nestas unidades. Martínez e cols. (2005) observaram que 73% dos pacientes admitidos apresentavam malformações congênitas como diagnóstico inicial de admissão, em UTINEO, em Barcelona; 2) gravidade dos pacientes envolvidos nestes estudos; 3) padrões e políticas institucionais de utilização de antimicrobianos; 4) influência do desenho do estudo, como por exemplo: o estudo de Kumar e cols. (2008) que consistiu na avaliação somente de medicamentos parenterais prescritos aos neonatos admitidos em unidade de terapia intensiva, em Chicago.

A alta frequência de prescrição de **fármacos** que agem no Sistema Nervoso encontrados neste estudo também pode estar relacionada ao período de coleta de dados. Nas primeiras 24 horas muitos pacientes admitidos na UTINEO foram submetidos à intubação orotraqueal. Este processo requer o emprego de analgésicos e sedativos, como por exemplo: o midazolam e a fentanila, **itens de medicamentos** mais prescritos para os pacientes da UTINEO durante o período de estudo.

A dipirona foi o terceiro **fármaco** mais prescrito dentro desse grupo, apesar dos dados controversos na literatura sobre sua toxicidade e da advertência do fabricante quanto ao seu emprego nesta faixa etária (Anexo F), (Arellano, Sacristán, 1990; Dypirone, 2009). Foi indicada como antitérmico tanto por via oral como endovenosa.

O segundo grupo utilizado com maior frequência foi o compreendido pelos antimicrobianos de uso sistêmico, sendo seus principais representantes a amicacina e a penicilina, utilizadas no tratamento da sepse neonatal. Esses dados estão em conformidade com a literatura, que revela que os aminoglicosídeos e as penicilinas estão entre os itens mais prescritos para neonatos (KUMAR, et al., 2008; DELL'AERA, et al., 2006; MARTÍNEZ, et al., 2005; O'DONNEL, et al., 2002; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999) e são indicados para tratamento de sepse em neonatos (BAKER, 2008).

O **fármaco** mais prescrito para o grupo RNPT foi a fitomenadiona. Essa é utilizada na profilaxia da Doença Hemorrágica do Recém-nascido, sendo administrada na primeira hora após o parto e aos sete dias de vida. Possivelmente esses pacientes tenham sido admitidos na UTINEO logo após o nascimento (SIELSKI, 2008).

Não houve diferença estatisticamente significante em relação ao número de **itens prescritos** para RNT (n=168; 48%) e RNPT (n=163; 47%). Os pacientes dessa faixa etária receberam de 1 a 12 itens de medicamentos (4,36 ± 2,94). Estudo realizado por Kumar e cols. (2005), em UTINEO de Chicago, demonstrou que os RNPT receberam mais medicamentos que os RNT. Esse resultado pode ser conseqüência do tipo de serviço onde foi realizado o estudo, que no caso era terciário.

A frequência de prescrição dos **itens de medicamentos** para as diferentes faixas etárias pode ter sido influenciada pelo tipo do estudo, sendo que RNT e RNPT foram expostos às mesmas classes de medicamentos, possivelmente, porque nas primeiras 24 horas de internação os pacientes sofreram procedimentos semelhantes. A maioria dos estudos em neonatos, admitidos em unidades de terapia intensiva, não especifica a utilização de acordo com as faixas etárias como analisadas neste trabalho. O estudo de Dell'Aera e cols. (2006), utilizou tal estratificação e demonstrou que a utilização de medicamentos foi maior em RNPT do que em RNT. No entanto, utilizou número pequeno de pacientes (n=34) e não incluiu lactentes. (CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999; DELL'AERA, et al., 2006; KUMAR, et al., 2008; MARTINEZ, et al., 2005; O'DONNELL, et al., 2002).

O pequeno número de lactentes que participaram de deste estudo não possibilitou inferências.

7.5. Medicamentos NÃO LICENCIADOS para uso neonatal

A revisão realizada por CUZZOLIN, ATZEI, FANOS (2006) relata que a exposição de neonatos, internados em unidades de terapia intensiva, a medicamentos **não**

licenciados ou **sem indicação** é maior que a de outros pacientes em diferentes unidades de internação, variando de 80 a 93%.

Conroy, McIntyre, Choonara (1999) acompanharam 70 recém-nascidos internados em UTI neonatal de Derby e observaram que 9,9% dos medicamentos prescritos para esses não eram licenciados e que 90% dos neonatos receberam ao menos um medicamento **não licenciado** ou **sem indicação**. Os autores consideraram como **não licenciados**: a) adaptações de medicamentos licenciados, incluindo nutrição parenteral; b) novos medicamentos e aqueles para os quais não há evidências para o licenciamento no país. Esses autores consideraram como licenciados medicamentos licenciados para adultos, mas que não tinham licença para uso neonatal.

Barr e cols. (2002) verificaram a utilização de medicamentos **não licenciados** e sem indicação em enfermarias e unidades de terapia intensiva neoantal em Israel. Esses autores observaram que 93% dos pacientes admitidos foram expostos a medicamentos **não licenciados** e **sem indicação**. Dos medicamentos prescritos, 16% **não eram licenciados** e 63% **sem indicação**. Nesse estudo foram considerados **não licenciados** medicamentos cujas formas farmacêuticas foram adaptadas para o uso nessa população e aqueles que não eram aprovados para a indicação prescrita. Assim como Conroy, McIntyre, Choonara (1999) também classificaram como licenciados os medicamentos que não tinham licença para uso neonatal.

Martínez e cols. (2005) em um estudo prospectivo com duração de 3 meses, em Barcelona, acompanharam 48 neonatos internados em unidade de terapia intensiva e verificaram 13% de utilização de medicamentos **não licenciados**. Esses autores consideraram **não licenciados** apenas os medicamentos não registrados pela agência reguladora espanhola, como por exemplo, as formulações magistrais, as adaptações de formas farmacêuticas licenciadas para adultos e os medicamentos importados.

DELL'AERA e cols (2007) observaram 12% de utilização de medicamentos **não licenciados** em uma população de 34 recém-nascidos internadados em unidade de

terapia intensiva neonatal, em Bari. Segundo esses autores os RNPT estiveram mais expostos a medicamentos **não licenciados** (84%) que os RNT (33%). O critério empregado para a classificação de medicamentos foi semelhante ao adotado pelos autores citados anteriormente.

O'Donnell, Stone e Morley (2002) avaliaram tal utilização em unidade de terapia intensiva neonatal, na Austrália, e verificaram 11% de frequência de prescrição de medicamentos **não licenciados**. Para esse estudo foram considerados como medicamentos **não licenciados**: a) adaptações de formas farmacêuticas, b) medicamentos importados; c) produtos químicos sem grau farmacêutico.

No Brasil, Carvalho e cols. (2003) estudaram a frequência de utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** em crianças internadas em unidade de terapia intensiva pediátrica, empregando a classificação da FDA. Nesse trabalho foi verificado que 10,5% dos medicamentos utilizados **não eram licenciados**. Esses autores consideraram com **não licenciados** adaptações de medicamentos licenciados, preparações magistrais, novos medicamentos e aqueles para os quais não há evidencias do licenciamento no país.

t'Jong e cols. (2001) descrevem que 48% do total de medicamentos utilizados em pacientes internados em enfermaria e unidade de terapia intensiva, de hospital terciário alemão, **não eram licenciados** para uso em crianças. Esses autores classificaram como **não licenciados** medicamentos não registrados para uso pediátrico; ausência de informações de posologia para essa faixa etária e medicamentos cuja formulação tenha sido alterada pela farmácia hospitalar.

Semelhante aos dados encontrados por t'Jong e cols. (2001), o trabalho realizado no HU-USP verificou que 58% e 53% do total de medicamentos prescritos para crianças internadas na UTI Neonatal **não estavam licenciados** para essa faixa etária de acordo com critérios de registro brasileiros e americanos, respectivamente.

A alta frequência de utilização de medicamentos **não licenciados** pode ter sido influenciada pelo método adotado para classificar os medicamentos quanto à

licença de uso. Este estudo, ao considerar medicamentos licenciados os que foram registrados para uso em neonatos, apresenta com maior exatidão a extensão dos medicamentos realmente licenciados para essa população.

Outro fator que pode ter contribuído para a diferença observada entre os resultados encontrados no HU-USP e em alguns dos trabalhos citados anteriormente pode ser a menor frequência de utilização de antimicrobianos verificada. Os antimicrobianos, como relatam Dell'Aera e cols. (2007), estão entre as classes terapêuticas com maior frequência de representantes licenciados, pois são mais utilizados por esta população que **fármacos** de outras classes.

Segundo os critérios de licenciamento brasileiros, 52 (66%) neonatos receberam ao menos um item de medicamento não licenciado nas primeiras 24 horas de internação na UTINEO. Com relação aos critérios americanos, essa exposição foi de 63% (n=50).

Na literatura a exposição é geralmente relatada de forma simultanea para medicamentos **não licenciados** e **sem indicação**. Sendo essa de 90% no estudo de Conroy e cols. (1999), 93% no de Barr e cols. (2002) e 80% nos neonatos e 93% nos neonatos de muito baixo peso, segundo O'Donnell, Stone e Morley (2005).

No estudo realizado no HU-USP a exposição simultanea a medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** foi de 68 e 65%, respectivamente, conforme os critérios de licenciamento brasileiros e americanos, portanto menor que a evidenciada nos estudos anteriores.

Dois fatores podem ter influenciado essa diferença: a) o nível de complexidade dos serviços nos quais foram realizados esses estudos, embora os autores não os tenham especificado; b) o período de coleta de dados, que neste estudo se restringiu às primeiras 24 horas de internação em UTINEO.

Neste estudo foi observado que os RNT receberam mais **itens de medicamentos não licenciados** que os RNPT, de acordo com os critérios de licenciamento dos países analisados, sendo essa diferença estatisticamente significante.

O'Donnell e cols. (2002) que estudaram a utilização de medicamentos **não licenciados** e sem indicação em UTINEO da Austrália e a estratificaram entre recém nascidos a termo e prematuros, relatam que os recém nascidos com peso inferior a 1 kg estiveram mais expostos a tais medicamentos.

Fármacos que agem no sistema nervoso, como por exemplo, midazolam, fentanila e dipirona, e cardiovasculares, como por exemplo, dobutamina e dopamina, representaram os **itens de medicamentos não licenciados** utilizados com maior frequência para os pacientes da UTINEO.

No entanto, os estudos que avaliaram tal utilização em neonatos admitidos em unidades de terapia intensiva citam que os principais grupos são antimicrobianos, seguidos por fármacos que agem no sistema nervoso e respiratório (DELL'AERA, et al. 2007; BARR, et al. 2002; O'DONNELL et al, 2002; CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999).

A diferença no padrão de utilização encontrada no HU-USP pode ser reflexo do período de coleta de dados, conforme discutido previamente.

Entre os **fármacos não licenciados** para essa população nos EUA, a dipirona e o fósforo (7%; 2/27) **não são licenciados,** também, para uso adulto. A dipirona foi proscrita do mercado americano em 1977 devido a relatos de eventos adversos sérios (Dipyrone, 2009). No Brasil, o benzoato de sódio, o fósforo e o hidratp de cloral, 10% (3/30) dos fármacos **não licenciados** para essa população, **não são licenciados**, também, para uso adulto.

Os itens de medicamentos **não licenciados** foram distribuídos de forma diferenciada, no Brasil e EUA, entre as subclasses: a) sem especialidades farmacêuticas disponíveis; b) disponíveis em formas farmacêuticas de uso adulto cujas formas farmacêuticas precisaram de adaptação para uso em neonatos; c) disponíveis em formas farmacêuticas pediátricas sem adaptação para uso em neonatos; d) disponíveis em formas farmacêuticas de uso adulto sem adaptação para uso em neonatos. Essa distribuição diferenciada reflete a disponibilidade de especialidades e formas farmacêuticas nos países analisados.

Entre os medicamentos **não licenciados** sem especialidades farmacêuticas disponíveis no Brasil, o hidrato de cloral, um hipnótico–sedativo de curta duração, foi o mais utilizado (40%). Podendo este uso estar relacionado à facilidade de sua administração por via oral e retal e sua rápida e curta ação. A literatura que o indica para sedação apresenta nível II de evidência e grau B de recomendação. Apesar disso, no Brasil não há nenhuma especialidade farmacêutica disponível (Chloral hydrate, 2009).

Com relação ao fósforo, sua suplementação é recomendada na Doença Metabólica Óssea. No entanto, não há uma apresentação licenciada no Brasil e disponível para efetuar tal reposição. A fim de viabilizar a administração deste mineral, o Serviço de Farmácia do HU-USP elaborou uma solução contendo uma mistura de fosfato de potássio dibásico 52,33 mg e fosfato de sódio monobásico 138,12 mg por mL (BROKE; LUCAS, 1985).

O benzoato de sódio foi utilizado para um RNT com suspeita diagnóstica de hiperamonemia, devida à desordem do ciclo da uréia. Embora a literatura médica o indique como **fármaco** de escolha para essas doenças, não há ensaios clínicos que embasem essa indicação, pois esses erros inatos de metabolismo são raros, de difícil diagnóstico e tratamento (LEONARD, MORRIS, 2002). Como no Brasil não há especialidade farmacêutica disponível, foi manipulada uma solução oral 100 mg/ mL, com base nos relatos de caso da literatura (SUMMAR, 2001).

Quanto aos diuréticos, a espironolactona, a furosemida e a hidroclorotiazida foram incluídos na categoria dos medicamentos **não licenciados** com fármacos disponíveis em especialidades farmacêuticas de uso adulto, cujas formas farmacêuticas precisaram ser adaptadas para tratamento de broncodisplasia em neonatos no Brasil. Nos EUA a furosemida esta disponível, também, na forma de solução oral (Furosemide, 2009). A literatura revela existência de apenas estudos de nível II e grau de recomendação B para o emprego desses diuréticos para essa faixa etária (Furosemide, Spironolactone, Hydrochrolothiazide, 2009; BRION, PRIMHAK, AMBROSIO-PEREZ, 2008).

Martinez e cols. (2005) que avaliaram a utilização de medicamentos não licenciados em unidade de terapia neonatal em Barcelona verificaram que furosemida; espironolactona, hidroclorotiazida e cafeína foram os medicamentos não licenciados mais prescritos, sendo esses classificados como **não licenciados** por serem adaptações de doses de fármacos ou formulações magistrais (xaropes e suspensões para uso oral). Embora, os resultados do HU-USP não demonstrem esses medicamentos como mais prescritos, é semelhante à indisponibilidade dessas formulações pediátricas no Brasil e na Espanha.

Brion, Primhak, Ambrozio-Perez (2008) realizaram revisão sobre os diuréticos em prematuros com doença pulmonar crônica e observaram que em prematuros menores de três semanas de idade a administração de furosemida melhorou a complacência pulmonar. No entanto, devido à falta de dados provenientes de ensaios clínicos randomizados, o uso de diuréticos não pode ser recomendado com base nas evidências atuais.

Com relação à utilização do sildenafil, prescrito para paciente não responsivo à terapia padrão com óxido nítrico e com dobutamina, SOLA e BAQUERO (2007) destacaram em sua revisão que o fármaco tem sido administrado a recém-nascidos nos últimos anos, em vários países, em diferentes doses, sem que haja, ao menos, um ensaio clínico randomizado em neonatos. Os autores ainda salientam que, quanto aos efeitos colaterais, vários estudos em humanos adultos e animais sugerem efeitos adversos, principalmente, visuais e no Sistema Nervoso Central, efeitos difíceis de serem avaliados em neonatos.

O emprego de medicamentos manipulados depende da disponibilidade de formulações licenciadas no país e dos hábitos de prescrição (CONROY, MCINTYRE, 2005; O'DONNELL; STONE; MORLEY, 2002; TURNER, et al., 1998). Muitas vezes tal uso é indispensável para atender aos pacientes, mas, em contra partida, estas formulações podem exibir biodisponibilidade e segurança baixas (TULEU, 2007), além de pouca informação sobre sua estabilidade físico-química ou microbiológica (CONROY, MCINTYRE, 2005). No Brasil, essa prática é regulamentada pela RDC 67, de 08 de outubro de 2007 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

Brion, Nunn e Rieutord (2003) realizaram estudo em hospitais europeus sobre a manipulação magistral de medicamentos orais sem apresentações comerciais disponíveis para pacientes pediátricos. Concluíram que essas manipulações apresentam padrões distintos de qualidade, havendo pouca harmonização entre as formulações desenvolvidas e escassas informações sobre a estabilidade e biodisponibilidade dos produtos manipulados. Os autores sugerem a padronização das formulações; a adoção de processos baseados em boas práticas de manipulação; a publicação dessas informações em compêndios nacionais e normalização da prescrição desses produtos para as situações em que não existam especialidades farmacêuticas licenciadas e disponíveis no país.

Fármacos vasoativos, como por exemplo, a dobutamina, têm sido utilizados na prática clínica neonatal em pacientes que apresentam-se instáveis e para os quais não há alternativas farmacêuticas licenciadas. No entanto não há estudos que comprovem sua segurança e eficácia para tal faixa etária, embora alguns estudos como, por exemplo, a revisão de Osborn, Paradisis e Evans (2008) tenham demonstrado possíveis benefícios de seu emprego em algumas situações clínicas. Essa classe terapêutica, segundo o "*National Institute of child Health and Human Development" (NIIH),* será uma das prioritárias para o desenvolvimento de estudos clínicos (GIACOIA, 2006).

Osborn, Paradisis e Evans (2008) efetuaram uma revisão sistemática sobre o efeito de fármacos inotrópicos sobre mortalidade e morbidade em neonatos prematuros com redução do fluxo sanguíneo sistêmico ou orgânico e demonstram que há evidência de que a dobutamina seja melhor que a dopamina para aumentar e manter o fluxo sanguíneo em prematuros. Porém, ainda não está clara qual a estratégia mais eficaz para melhorar o estado cardiovascular dos recém-nascidos prematuros, sendo necessários estudos complementares para identificar estratégias efetivas para melhorar o fluxo arterial sistêmico ou orgânico (OSBORN, PARADISIS, EVANS, 2008).

SUBHEDAR e SHAW (2008) realizaram uma revisão sistemática que comparou a eficácia e a segurança da dobutamina e da dompamina em recém-nascidos prematuros para o tratamento da hipotensão arterial sistêmica sendo demonstrado

que a dopamina é mais eficaz em curto prazo que a dobutamina. No entanto, não há dados sobre a utilização em longo prazo, não sendo possível fazer firmes recomendações quanto à escolha do melhor medicamento para tal indicação.

A filgrastima foi utilizada no HU-USP em 2 recém-nascidos à termo e 3 prematuros para o tratamento da neutropenia neonatal. Essa condição apresenta-se com maior frequência em prematuros e aumenta o risco de sepse (BERNDT et al., 1999). Gillan e cols. (1994) conduziram ensaio clinico em 42 neonatos com idade gestacional entre 26 e 40 semanas e relataram aumentos significativos nas contagens de neutrófilos e ausência de eventos adversos relacionados ao medicamento. Os pacientes foram seguidos por até dois anos após a administração da filgrastima. Contudo, apesar dos indícios de eficácia e segurança, esse medicamento continua a ser licenciado apenas para a população adulta (Filgrastine® - Blausiegel).

A milrinona foi utilizada no HU-USP em 1 RNT e indicada para hipertensão pulmonar. Seu uso esta baseado em resultados de estudos com poucos pacientes e por curto período de tempo. Estudos mais amplos são necessários para o emprego desse fármaco com segurança nessa faixa etária (ROMAN et al., 2008; TAKETOMO;HODDING; KRAUS, 2005, Primacor IV® - Sanofi-Aventis).

A ranitidina foi utilizada em 7 pacientes, sendo 3 recém-nascidos a termo, 3 prematuros e 1 lactente. Esse fármaco foi empregado para a profilaxia da úlcera de estresse para os RNT e RNPT, e para o refluxo gastro-esofágico no lactente. Apesar de demonstrar eficácia na profilaxia da úlcera de estresse e ser o medicamento de escolha para a doença do refluxo gastro esofágico, conforme protocolos internacionais, a ranitidina esta associada à enterocolite necrotizante em recém-nascidos prematuros de baixo peso (Ranitidine, 2009). No Brasil, sob a forma farmacêutica injetável (Antrox® - Novafarma), é licenciado apenas para uso adulto (TIGHE, et al., 2009; JUNG, 2001).

Nos EUA o tramadol é licenciado na forma farmacêutica sólido-oral para uso acima de 16 anos (Tramadol, 2009). Nesse trabalho, esse medicamento foi prescrito por via parenteral para analgesia de um RNT em pós-operatório. Pouco se sabe

sobre o controle da dor em neonatos. Nos EUA, o "*National Institute of child Health and Human Development",* em 2004, definiu que o controle da dor para essa população será uma das 4 áreas terapêuticas a serem priorizadas quanto ao desenvolvimento de estudos. As demais áreas são: a Cardiologia, Pneumologia e Neurologia (GIACOIA, 2006).

O fenoterol, apesar de ser licenciado nos EUA, apresenta forma farmacêutica, diferente da utilizada no Brasil e não traz informações para uso na população neonatal (Fenoterol, 2009). Neste estudo foi utilizada a forma farmacêutica solução para nebulização que também não apresenta informações para neonatos ou lactentes.

Dentre os fármacos não licenciados para uso em neonatos, observa-se que alguns são utilizados há muito tempo em distintas populações, não estando mais sob patente nos EUA, como por exemplo: ampicilina, dopamina e furosemida. Esses fármacos são de extrema importância para o tratamento de muitas condições graves e têm sido empregados de forma empírica. Isso remete a necessidade de buscar alternativas para viabilizar os estudos clínicos de fármacos, sobretudo, daqueles que não estão mais sob patente. (GIACOIA, 2005).

A literatura considera a ampicilina, associada à aminoglicosídeo ou cefotaxima, como antimicrobiano de primeira escolha para o tratamento empírico da sepse neonatal bacteriana uma vez que oferece cobertura para os agentes comuns, como estreptococos do grupo B, gram-negativos entéricos e listeria (PUOPOLO; MADOFF; BAKER, 2009).

Os grupos terapêuticos que apresentaram maior número de **itens prescritos não licenciados** foram: o sistema nervoso 58% (114/199) e 62% (114/182) e os cardiovasculares 20% (39/199) e 21% (39/182), com base nos critérios de licenciamento do Brasil e EUA, respectivamente. Seus principais representantes são midazolam e fentanila, dobutamina e dopamina.

Conroy, McIntyre, Choonara (1999), que estudaram a utilização de medicamentos **não licenciados** em 70 recém-nascidos internados em UTI neonatal

de Derby, observaram fármacos do sistema nervoso (morfina) e cardiovascular (dopamina) com grande frequência de prescrição entre os medicamentos não licenciados. No entanto, esses foram considerados **não licenciados** nesse estudo, por terem sofrido alteração de sua forma farmacêutica pela Farmácia e não por terem sido avaliados quanto à segurança e eficácia para esta população.

Dell'aera e cols. (2007) realizaram estudo sobre a utilização de medicamentos **não licenciados** em unidade de terapia intensiva neonatal em Bari, e observaram que os medicamentos **não licenciados,** utilizados com maior frequência para neonatos, pertenciam a dois sistemas: (a) respiratório e (b) sangue e órgãos hematopoiéticos, compreendendo principalmente preparações magistrais e medicamentos utilizados por muitos anos, mas sem licença no país como, por exemplo, a cafeína.

A alta frequência de utilização de itens **não licenciados** para esta faixa etária reforça a necessidade de estudos nesta população para garantir o emprego de farmacoterapia eficaz e segura.

7.6. Medicamentos SEM INDICAÇÃO para uso em Neonatos

Conroy, McIntyre, Choonara (1999) realizaram estudo prospectivo sobre a utilização de medicamentos **sem indicação** em UTINEO de Derby e observaram maior frequência de utilização desses medicamentos, da ordem de, 54,7%. Os medicamentos **sem indicação** englobavam idade, dose, via de administração ou indicação terapêutica diferente da preconizada na licença do produto.

Martínez e cols. (2005), em um estudo prospectivo realizado em unidade de terapia intensiva de Barcelona, verificaram 50% de utilização de medicamentos **sem indicação**. Esses autores consideraram **sem indicação** medicamentos utilizados em condições distintas da ficha técnica quanto à dose, freqüência de administração, idade, via ou indicação terapêutica.

No trabalho desenvolvido no HU-USP, 9 % (14/147) e 10,9% (18/164) dos itens licenciados, correspondendo a 4% (14/346) e 5,2% (18/346) do total de itens

prescritos, não foram utilizados de acordo com a indicação aprovada, segundo os critérios brasileiros e americanos, respectivamente. A maior freqüência de **itens de medicamento sem indicação** estava relacionada à dose. A taxa de exposição dos pacientes a medicamentos **sem indicação** foi de 18% (14/79) e 20% (16/79) respectivamente para Brasil e EUA o que não foi estatisticamente significativo (p=0,4793).

t'Jong e cols. (2001) observaram frequência de utilização de medicamentos **sem indicação** de 18%, ao estudar a utilização de medicamentos **sem indicação** por crianças em enfermaria e unidade de terapia pediátrica de hospital terciário alemão. Os autores consideraram a freqüência de utilização de medicamentos **sem indicação** em relação ao total de itens de medicamentos prescritos. Essa freqüência esta mais próxima ao resultado encontrado no HU-USP (4%; 14/346) e 5,2%; 18/346) que a relata em outros tarabalhos.

Essas diferentes frequências de utilização de medicamentos **sem indicação** podem ser atribuídas aos métodos de classificação adotados nos diferentes estudos, conforme discutido previamente no item 7.5 (Medicamentos **não licenciados** para uso neonatal).

Embora Dell'aera e cols. (2007) relatem maior utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** em recém-nascidos prematuros, no trabalho realizado no HU-USP os RNT receberam mais itens sem indicação. Embora não tenha sido verificada diferença estatisticamente significativa no Brasil (p=0,0670), para os EUA tal diferença foi observada (p= 0,0315).

Neste trabalho a sobredose foi o tipo de não adequação mais freqüente 64% e 61%, de acordo com os critérios brasileiros e americanos de licenciamento. Ocorreu para o alprostadil, a oxacilina e a vancomicina. Este fato merece atenção por que: 1) indica a dificuldade no estabelecimento das doses para neonato; 2) pode expor pacientes à toxicidade devido à imaturidade excretora nessa faixa etária (BESUNDER, 1988).

O **item de medicamento** mais freqüentemente utilizado como sobredose foi a vancomicina que é de excreção exclusivamente renal e foi administrada em

população com menor capacidade de realizar sua eliminação (BESUNDER, 1988; TAKETOMO, HODDING, KRAUS, 2005). No entanto, é prática local sua prescrição com base na idade pós concepcional, prática relatada também por outros autores (CONROY, MCINTYRE, CHOONARA, 1999).

O alprostadil foi utilizado principalmente em subdose. Sua indicação é o fechamento do canal arterioso. A literatura indica que sua administração no início seja de 0,05 mcg/kg/min. A dose de manutenção desse medicamento geralmente é de 0,1 mcg/kg/min. No entanto, essa pode ser reduzida a menor dose efetiva, que pode ser em torno de 1/10 da dose de manutenção. Não foram encontrados na literatura evidências para tal indicação.

Conroy, McIntyre e Choonara (1999) destacaram como principais tipos de utilização **sem indicação** a dose (40%), a indicação (15%) e a idade (14%). Nesse trabalho os principais itens **sem indicação** quanto à dose relatados foram: penicilina, ácido fólico, complexo multivitamínico, fitomenadiona, flucloxacilina e gentamicina. Quanto à indicação, os autores verificaram que os principais medicamentos utilizados foram o ácido fólico e a albumina.

Diferentemente, Martínez e cols. (2005) observaram que os principais tipos de uso **sem indicação** estavam relacionados à indicação terapêutica (60%) e à dose (23%), ocorrendo a primeira com os medicamentos a teofilina e a carnitina. E a segunda com a cefotaxima, principal medicamento **sem indicação**, prescrita com sobredoses.

No trabalho realizado no HU-USP, a indicação inadequada ocorreu principalmente no grupo do Sistema Respiratório. O fármaco envolvido foi o surfactante, utilizado para aspiração meconial, indicação diferente da que consta na bula do medicamento que é a síndrome do desconforto respiratório em recém-nascidos prematuros.

Revisão sistemática, realizada em neonatos com síndrome da aspiração meconial, demonstrou que a administração de surfactante poderia reduzir a gravidade da enfermidade respiratória e diminuir o número de neonatos com

insuficiência respiratória progressiva. Entretanto, ainda são necessários estudos adequados para estabelecer eficácia e segurança desta indicação em neoanatos (EL SHAHED, DARGAVILLE, OHLSSON, SOLL, 2009).

O surfactante, como outros fármacos, não é uma substância inócua, apresenta como reações adversas mais freqüentes efeitos cardiovasculares, tais como, bradiarrtimias e hipotensão. Hipóxia e hemorragia pulmonar como eventos graves (Poractant Alfa, 2009).

A utilização desse medicamento para a síndrome da aspiração meconial deve ser estudada em neonatos, uma vez que acomete somente essa população (KAUFFMAN, 1994).

Nesse estudo foi possível observar que a utilização de medicamentos **sem indicação** ocorreu em menor extensão e com um pequeno número de medicamentos o que pode ter sido influenciado pelo período de coleta de dados (24 horas iniciais) e método utilizado. Também pode ser um indicativo de adesão dos médicos às informações disponíveis em literatura. No entanto, esse estudo não teve como objetivo avaliar esse fato.

7.7. Comparação entre Brasil e Estados Unidos (EUA)

Foram observadas diferenças e semelhanças em relação aos países analisados.

Quanto às informações sobre os **fármacos** utilizados, neste estudo percebeu-se que sua disponibilidade, principalmente, nas fontes brasileiras foi baixa em relação à americana. No Brasil 66% dos **fármacos** com especialidades farmacêuticas licenciadas não apresentam bulas no Bulário Eletrônico e 50% no Compêndio de bulas de medicamentos, ambos da ANVISA. No Micromedex® 98% dos **fármacos** possuíam monografias.

É importante lembrar que as fontes brasileiras são de responsabilidade da ANVISA e a americana de uma empresa privada que comercializa seu acesso.

As distintas informações encontradas em fontes de informação oficiais brasileiras sobre medicamentos de referência e similares, bem como a ausência de informações para muitos **fármacos**, dificultam a utilização de medicamentos pelos profissionais de saúde, fato que será discutido adiante neste mesmo tópico.

A diferença entre a porcentagem de **fármacos** com especialidades farmacêuticas licenciadas para uso neonatal no Brasil e nos EUA foi de 7%, sendo que nos EUA foi verificado maior número de fármacos com especialidades farmacêuticas licenciadas para uso neonatal (n=14; 34%) em relação ao Brasil (n=11; 27%).

Neste trabalho foi verificada diferença de 5% entre os itens de medicamentos prescritos e licenciados para uso neonatal nos EUA (n=164; 47%) quando comparados com os critérios brasileiros (n=147; 42%). Utilizando-se os critérios braslileiros, foi verificado maior utilização de itens não licenciados (n=199) para uso neonatal, porém não houve diferença significativa quando comparado com os resultados obtidos em relação aos critérios americanos (n=182).

Embora as diferenças quantitativas sejam pequenas, há diferenças qualitativas a serem discutidas como, por exemplo, o caso da utilização da dipirona que foi proscrita do mercado americano em 1977 devido a relatos de eventos adversos graves. (Dipyrone, 2009).

Para a aminofilina foi obsevado que o medicamento de referência no Brasil é licenciado para o tratamento da apnéia neonatal, embora suas formas farmacêuticas solução injetável 24 mg/ 1 mL, ampola contendo 10 mL, e solução oral 24 mg/ 1 mL não sejam adequadas do ponto de vista de segurança para uso em neonatos, principalmente, em prematuros de baixo peso, pois resultam em volumes pequenos que podem originar erros de medicação. Entretanto, o medicamento similar não inclui informação para neonatos ou lactentes ou a indicação terapêutica para a apnéia em sua bula. Nos EUA, o fármaco licenciado para tal indicação é a cafeína, que apresenta menor toxicidade (TAKETOMO, HODDING, KRAUS, 2005).

A avaliação qualitativa revela diferenças não somente com relação a disponibilidade de medicamentos licenciados para neonatos, mas em relação a disponibilidade de formas farmacêuticas entre os países.

Há medicamentos licenciados em associação e em formas diferentes nos EUA. Para o primeiro caso, pode-se citar o benzoato de sódio disponível em associação com fenilacetato de sódio para uso parenteral. Para o segundo, fenoterol e tramadol que apresentam-se licenciados com formas farmacêuticas spray e comprimido respectivamente (Fenoterol, 2009; Tramadol, 2009).

A presença nos EUA de especialidades que são indisponíveis no mercado brasileiro merece atenção. No caso da furosemida, a forma farmacêutica líquida para uso pediátrico foi licenciada no Brasil, mas, atualmente, não é está disponível para comercialização. O hidrato de cloral, também não esta disponível. O benzoato de sódio é disponível no mercado americano em associação ao fenilacetato de sódio.

Com relação às diferenças de licença para uso neonatal, a ampicilina e a cefotaxima, são licenciadas para uso em neonatos nos EUA (Ampicillin, 2009; Cefotaxime, 2009).

No Brasil, a ampicilina não é licenciada para uso em neonatos. A cefotaxima, segundo o bulário eletrônico da ANVISA e CBM, é contra-indicada para uso em indivíduos com menos de 30 meses de idade. Contudo, os textos oficiais trazem posologia para “casos especiais – recém-nascidos, bebês, e crianças” (*sic*). A bula da Cetazima® da Novafarma, medicamento em uso no HU no momento do estudo, incluía um item de posologia para neonatos e não mencionava nenhuma restrição etária (Cetazima®, Novafarma).

No Brasil a dopamina é licenciada para uso adulto e pediátrico. No Micromedex®, a evidência da dopamina para choque cardiogênico é classificada como II, B. Embora não seja licenciada para uso em população infantil no EUA.

Com relação ao uso **sem indicação** não foram verificadas diferenças quanto à frequência de sua utilização entre Brasil (9,5%; n=14/147) e EUA (10,9%;

n=18/164) quando relacionamos ao número total de itens prescritos licenciados para os dois grupos ou quando comparamos aos itens totais estudados. Para o Brasil foram encontrados valores de 4% (14/346) e para os EUA 5% (18/346).

Ao comparar os fármacos **sem indicação** com o total licenciado, não foi observada diferença em relação as informações brasileiras e americanas.

Entretanto, quando comparados os fármacos utilizados **sem indicação** em relação ao total de fármacos prescritos no estudo (41), encontramos diferença de 7,5% entre os dois grupos e ao compará- los com os fármacos licenciados no Brasil (11) e nos EUA (14) 13,6%.

Em relação aos tipos de uso **sem indicação** não foram observadas diferenças entre Brasil e EUA. A dose foi o principal tipo de não indicação ocorrendo com frequências de 85,7 e 83,3 % respectivamente. O segundo tipo de não indicação foi a utilização para condição clínica diferente da registrada apresentando frequências de 14,3 e 11.1% repectivamente.

Qualitativamente as diferenças observadas com relação ao uso **sem indicação** envolveram os fármacos cálcio e ceftriaxona.

Nos EUA, o cálcio (gluconato) é licenciado para lactentes, faixa etária para a qual foi utilizado nesse estudo. No entanto sua administração foi feita por via enteral, o que difere da licença americana para uso parenteral.

A cetriaxona, nos EUA, é utilizada para sepse na dose de 50 a 75 mg/Kg/dia. No Brasil, as doses preconizadas são de 100 mg/kg/dia para mesma indicação e população (Ceftiraxona –genêrico AB; Ceftriaxone, 2009).

7.8. Questões éticas

As questões éticas são, sem dúvida, dilemas a serem enfrentados na promoção de uma farmacoterapia mais segura e eficaz para neonatos.

Os estudos clínicos são formas monitoradas de se obter informações sobre segurança e eficácia de medicamentos para a população estudada. Devido ao rigor da vigilância empregada, oferecem condições mais seguras para os pacientes que a utilização de medicamentos com base empírica, possibilitando conclusões sobre seu perfil de segurança e eficácia.

Para a realização de estudos clínicos em humanos adultos (voluntários e pacientes), normas éticas e legais devem ser seguidas. Sem esse cumprimento, os estudos não podem ser realizados e os medicamentos não são registrados e, portanto, prescritos. No entanto, medicamentos estão sendo utilizados em neonatos sem que tenha ocorrido nenhum ensaio que prove sua segurança e eficácia.

Embora haja dificuldades potenciais a serem superadas para a condução de ensaios clínicos nessa população, do ponto de vista ético, há necessidade que esses estudos ocorram, pois não há outra forma de proporcionar aos neonatos medicamentos com a mesma qualidade e segurança daqueles ofertados à população adulta (CONROY, et al. 2000).

As crianças apresentam variações fisiológicas importantes durante todo seu desenvolvimento; características e doenças distintas das que acomentem os adultos. Portanto, não é possível a extrapolação dos dados oriundos de estudos realizados em populações adultas. Além disso, muitas condições acometem somente os neonatos, como, por exemplo, aspiração meconial, broncodisplasia, retinopatia da prematuridade, entre tantas outras. (KAUFFMAN, 1994;SAINT RAYMOND, BRASSEUR, 2005).

Para tanto, os aspectos éticos devem ser considerados, com muita cautela. Esses envolvem os critérios de escolha de grupos controle, o processo de obtenção do consentimento e a dificuldade de equilibrar riscos e benefícios potenciais dos estudos. Estes temas têm sido discutidos na Europa e nos EUA a fim de encontrar soluções para os desafios da condução de ensaios em neonatos (BAER, NELSON, 2006; SAINT RAYMOND, BRASSEUR, 2005; GILL, 2004).

Outro fato importante é o consentimento livre e esclarecido do paciente ou de seu responsável para a participação em ensaios clínicos. Com freqüência, a prática do uso de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** priva esses sujeitos do entendimento de sua prescrição e de suas possíveis consequências.

Lenk e cols. (2009) verificaram que o nível de conhecimento de pais de crianças doentes renais crônicas e de crianças saudáveis sobre a prática de utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** em pediatria, na Alemanha, é baixo. Quinze porcento dos pais que participaram da pesquisa responderam que recusariam tratamentos com medicamentos **não licenciados** ou **sem indicação** mesmo que não houvesse alternativa terapêutica disponível. Vinte e cinco porcento apenas concordariam com o emprego desses medicamentos em certas circunstâncias, como, por exemplo, em situações que ameaçam a vida.

É necessário analisar com cautela a utilidade do consentimento para a pesquisa, ou, para a utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação**, pois os responsávies podem não compreender o significado da evidência que suporta o uso de medicamentos (RAYMOND, BRASSEUR, 2005). No caso da neonatologia, área em que esses medicamentos são extensamente utilizados, tal prática poderia se revelar um empecilho no tratamento dos pacientes (WILKES, JOHNS, 2008; CUZZOLIN, ATZEI, FANOS, 2006).

De fato a complexidade da realização de ensaios clínicos para a população pediátrica, sobretudo para a neonatal, é inquestionável. Entretanto, do ponto de vista ético, o ensaio clínico é a melhor forma de se garantir a utilização de medicamentos seguros e eficazes em neonatos.

8. ESTRATÉGIAS E SUGESTÕES

De acordo com o observado neste trabalho, há poucos estudos sobre medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para pacientes pediátricos realizados no país. Tais estudos podem propiciar o reconhecimento de sua utilização e auxiliar na tomada de ações por órgãos sanitários e reguladores, ou ainda, na elaboração de condutas para sua utilização.

No Brasil, atualmente, não há políticas que incentivem a realização de ensaios clínicos na população pediátrica e que ampliem a disponibilidade de medicamentos licenciados para essa faixa etária, semelhantes as ações adotadas nos EUA e na Europa. Entretanto, medicamentos que não foram avaliados quanto à segurança e eficácia continuam sendo utilizados em crianças. Por vezes, apenas com base em informações provenientes de relatos de casos e a partir de formas farmacêuticas produzidas para uso adulto, podendo expor esses pacientes a eventos adversos.

A produção de formas farmacêuticas pediátricas de medicamentos por indústrias nacionais, laboratórios oficiais ou a importação de especialidades farmacêuticas registradas em outros países, como os citados neste trabalho, podem constituir estratégias para reduzir a prescrição de medicamentos **não licenciados**, propiciando a utilização de medicamentos com qualidade, seguros e com biodisponibilidade conhecida.

Os medicamentos podem ser registrados ou não em distintos países, sendo difícil determinar se são, ou não, licenciados para populações específicas. Normas internacionais, que objetivem a harmonização das informações sobre medicamentos, assim como sua divulgação, garantiriam o acesso rápido a informações confiáveis sobre o uso racional de medicamentos.

No Brasil, as bulas dos medicamentos disponíveis, para um mesmo fármaco, na mesma forma farmacêutica, apresentam diferenças de licença quanto ao uso pediátrico. Essas fontes de informação devem ser padronizadas.

O Compêndio de Bulas de Medicamentos da ANVISA e o Bulário eletrônico da mesma agência, apesar de não abordarem todos os medicamentos licenciados no país, constituem fontes valiosas de infomação. Ambos representam uma iniciativa de padronização e de disponibilização de informações relevantes os profissionais de saúde e pacientes, entretanto, para auxiliar no uso racional de medicamentos devem ser disponibilizadas e atualizadas.

Este trabalho demonstrou a freqüência de exposição de neonatos a medicamentos sem a devida garantia de segurança e eficácia e problemas relacionados a informação de medicamentos, podendo ser utilizado como subsídio para ações sanitárias e governamentais.

9. CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos até o momento permite concluir que:

- Os neonatos brasileiros estão expostos a medicamentos **não licenciados** e a medicamentos **sem indicação.**

- Recém nascidos a termo foram mais expostos a medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** que prematuros diferindo da literatura.

- 58% dos itens de medicamentos prescritos não eram licenciados para uso neonatal e 9,5% dos itens licenciados não possuíam indicação de acordo com os critérios de licenciamento brasileiro.

- 53% dos itens de medicamentos prescritos não eram licenciados para uso neonatal e 10,9% dos itens licenciados não possuíam indicação de acordo com os critérios de licenciamento americanos.

- Os principais medicamentos **não licenciados** para uso em neonatos observados atuam nos Sistemas Nervoso e Cardiovascular, resultado diferente da literatura, influenciado pelo desenho do estudo, mas que está em consonância com as classes de medicamentos que constituem prioridades para a realização de ensaios clínicos em neonatos nos EUA.

- No Brasil as bulas do mesmo medicamento, mas de diferentes fabricantes podem apresentar distintas inforamções em relação a indicação. Portanto, as bulas não são padronizadas, dificultando a confiabilidade e aplicação de suas informações.

- A relação de medicamentos licenciados e suas indicações diferem entre países e não há harmonização e disponibilidade adequada das informações para que possam ser utilizadas em tempo hábil na tomada das decisões.

- A agência sanitária brasileira ainda não propôs estratégias para resolver o problema da utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** para a população pediátrica.

- A utilização de medicamentos **não licenciados** e **sem indicação** em neonatologia é um dilema, mas não constitui um preceito ilegal, porque para muitas situações clínicas é a única possibilidade de intervenção.

- Autoridades sanitárias de distintos países, ainda, não encontraram uma solução para obter dados de segurança e eficácia em relação ao uso dos medicamentos em distintas faixas etárias da população pediátrica.

10. REFERÊNCIAS

ACKERS, R.; MURRAY, M. L.; BESAG, F.M.C.; WONG, I.C. K. Prioritizing children´s medicines for research: a pharmacoepidemiological study of antiepileptic drugs. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 63, n. 6, p. 689 – 697, 2007.

AD-TIL: solução oral. Responsável técnico Wagner Moi. Jaguariúna: Altana, s.d. Bula de remédio.

AEROLIN: solução para nebulização. Responsável técnico Milton de Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline, s.d. Bula de remédio.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 86, de 21 de setembro de 2000. Autoriza, em caráter excepcional, a importação dos produtos constantes do anexo destinados, unicamente, a uso hospitalar ou sob prescrição médica, cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e ou entidade civil representativa, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 set. 2000. Disponível em: http://www.suvisa.rn.gov.br/contentproducao/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/resol_rdc86_2000.pdf. Acesso em: 20 fev. 2008.

_____. Resolução RDC n. 140, de 29 de maio de 2003a. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para Profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/140_03rdc.htm. Acesso em: 16 nov. 2008.

_____.Resolução RDC n. 136, de 29 de maio de 2003b. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/136_03rdc.htm. Acesso em: 16 nov. 2008.

_____. Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos; 23 de maio de 2005a. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm. Acesso em: 22 jul. 2006.

_____. **CBM**: Compêndio de Bulas de Medicamentos 2004-2005b. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. v. 1 e 2.

_____. Resolução RDC n. 350, de 28 de dezembro de 2005c. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Vigilância Sanitária de mercadorias importadas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jan. 2006. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20313&word. Acesso em: 20 fev. 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC n. 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 out. 2007. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=1008:resolucao-rdc-no-67-de-30-de-setembro-de-2008&catid=113:legislacao&Itemid=58. Acesso em: 20 fev. 2008.

_____.Orientações para empresas farmacêuticas. [s.d.] Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em:: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/index.htm#ebulas. Acesso em: 20 fev 2009.

ALPROSTADIL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/1561EA/DUPLICATIONSHIELDSYNC/83AF83/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCIZks/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/020420/ContentSetId/100/SearchTerm/alprostadil/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Drugs. Uses of drugs not described in the package insert (Off-label Uses). **Pediatrics**, Evanston, v. 110, n.1, 2002.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. Statement on the use of medications for unlabeled uses. **Am. J. Hosp. Pharm.**, Bethesda, v.49, n. 8, p. 2006-2008, 1992.

AMIKACIN. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/AD1E02/DUPLICATIONSHIELDSYNC/95C3FA/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCJnXK/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/024445/ContentSetId/100/SearchTerm/amikacin/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 5 maio 2009.

AMINOFILINA SANDOZ: solução injetável. Responsável técnico Marco A. J. Siqueira. São Paulo: Novartis, s.d. Bula de remédio. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **CBM**: Compêndio de Bulas de Medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. v. 1, p. 272-276.

AMINOPHYLLINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/25EA16/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F2E731/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12XXe6s9/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/025250/ContentSetId/100/SearchTerm/aminophylline/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 2 maio 2009.

AMPICILLIN. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/CFAE6E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/833AAC/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCJTQ2/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/028340/ContentSetId/100/SearchTerm/ampicillin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 2 maio 2009.

ANESTALCON: solução oftálmica estéril. Responsável técnico Lygia Casella Piazza. São Paulo: Alcon, s.d. Bula de remédio.

ANSANI, N.; SIRIO, C.; SMITHERMAN, T.; FEDUTS-HENDERSON, B.; SKELEDAR, S.; WEBER, R.J.; ZGHEIB, N.; BRANCH, R. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medicines. **Am. J. Med. Qual.,** Baltimore**,** v. 21, n. 4, p. 255-261, 2006.

ANTROX: solução injetável. Responsável técnico Lucimeide Eleotéria de Jesus. Anapolis: Novafarma, s.d. Bula de remédio.

ARELLANO, F.; SACRISTÁN, J. A. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. **Eur. J. Clin. Pharmacol**., Santander, v. 38, n. 6, p. 617-619, 1990.

ARICILINA: pó para solução injetável. Responsável técnico Luciana M. Malavasi. São Paulo: Ariston, s.d. Bula de remédio.

ATROPINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/2CC187/DUPLICATIONSHIELDSYNC/520CD9/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCKp0q/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/049300/ContentSetId/100/SearchTerm/atropine%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 6 maio 2009.

AVENEL, S.; BOMKRATZ, A.; DASSIEU, G.; JANAUD, J.C.; DANAN, C. The incidence of prescriptions without marketing product licence in a neonatal intensive care unit. **Arch. Pediat**., Paris, v. 7, n. 2, p. 143-147, 2000.

BAER, G.R.; NELSON, R.M. Ethical Challenges in Neonatal Research: Summary Report of the Ethics Group of the Newborn Drug Development Initiative. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 28, n. 9, p. 1399-1407, 2006.

BAKER, C.J. **Chemoprophylaxis for the prevention of neonatal group B strptococcal disease.** Waltham: Up To Date, 2008. Disponível em: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_id/11168&selectedTitle=1~57&source=search_result#28. Acesso em: 12 jan. 2009.

BARR J.; BRENNER-ZADA, G.; HEIMAN, E.; PARETH, G.; BULKOWSTEIN, M.; GREENBERG, R.; BERKOVITCH, M. Unlicensed and off-label medication use in a

neonatal intensive care unit: A prospective study. **Am. J. Perinatol.**, New York, v. 19, n. 2, p. 67 – 72, 2002.

BATES, D.W.; SPELL, N.; CULLEN, D.J.; BURDICK, E.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. **JAMA**, Chicago, v. 277, v. 4, p. 307-311, 1997.

BAVDEKAR, S.S.J.; GOGTAY, N.J.; SADAWARTE, P.A. Off-label drug use in Children. **Indian J. Pediatr**., Caccutta, v. 75, n.11 , p. 1133-6, 2008.

BEDFORDALPROST: Solução injetável. Responsável técnico Lisa Satsuki Ogawa. São Paulo: Opem Pharmaceuticals, s.d. Bula de remédio.

BENZOATE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/37C1CA/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FFCB69/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCKPxD/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/555695/ContentSetId/100/SearchTerm/benzoate+/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

BERNDT, E.M.; STAVRIS, M.A.; HANNA, M.; ALLEN, P.; KULICK, J. Filgrastim for treatment of neutropenia in a neonate. **Am. J. Health System Pharm**., Bethesda, v. 56, n.10, p 995-997, 1999.

BESUNDER, J.B.; REED, M.D.; BLUMER, J.L. Principles of drug biodisposition in the neonate – A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. **Clin. Pharmacokinet.**, New York, v. 14, n., p. 189-216, 1988.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei n. 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 dez. 1973. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=34&word. Acesso em: 20 fev. 2008.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamento. Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios. **Farmacoterapêutica,** Brasília, n. 6, p. 1-3, 2007.

BRASSICA, S.C. O papel do farmacêutico na utilização de medicamentos não aprovados e em indicações não licenciadas. In: STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V., eds. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008. Cap. 23, p. 221-225.

BRAY, R.J. Propofol infusion syndrome in children. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v. 8, n.6, p. 491-499, 1998.

BRION, F.; NUNN, A.J.; RIEUTORD, A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 92, n. 4, p. 486-490, 2003.

BRION, L.P.; PRIMHAK, RA; AMBROSIO-PEREZ, I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library,** n. 2, 2008. Art. No. CD001817. Disponível em: http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD001817. Acesso em: 9 nov. 08.

BRION, L.P.; SOLL, R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, n. 2, 2009. Art. No. CD001454. Disponível em: http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=furosemide%20and%20neonate&lang=pt. Acesso em: 15 maio 2009.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PAHRMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN; ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH; NEONATAL AND PAEDIATRIC PHARMACISTS GROUP. **British National Formulary for Children.** London: BMJ Publishing Group, 2007.

BROKE, O.G.; LUCAS, A. Metabolic bone disease in preterm infants. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 60, n. 7, p.682-685, 1985.

BROMIDRATO de fenoterol: solução para nebulização. Responsável técnico Maria Geisa P. de Lima e Silva. Hortolândia: Germed, s.d. Bula de remédio.

CAFFEINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/25EA16/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F2E731/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/8/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12XXeqCm/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/097995/ContentSetId/100/SearchTerm/caffeine%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 2 maio 2009.

CALCIUM. In: Micromedex Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/DA2A16/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9620CF/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCLK1H/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/099520/ContentSetId/100/SearchTerm/calcium%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 2 maio 2009.

CALDEIRAS, T.R.; NEVES, E.R.Z.; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de janeiro, v. 24, n. 4, p. 737-743, 2008.

CARVALHO, P.R.A.; CARVALHO, G.C.; ALIEVI, P.T.; MARTINBIANCHO, J.; TROTTA, E.A. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric Intensive care unit. **J. Pediatr.**, Porto Alegre, v. 79, n. 5, p. 397-702, 2003.

CECI, A.; FELISI, M.; BAIARDI, P.; BONIFAZI, F.; CATAPANO, M.; GIAQUINTO, C.; NICOLOSI, A.; STURKENBOOM, M.; NEUBERT, A.; WONG, I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMEA): the balance after 10 years. **Eur. J. Clin. Pharmacol.,** Berlin, v. 62, n. 11, p. 947-952, 2006.

CEFOTAXIME. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/DC019D/DUPLICATIONSHIELDSYNC/8CF4A1/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCMoRM/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/111730/ContentSetId/100/SearchTerm/cefotaxime/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

CEFTRIAXONA sódica: pó para solução injetável. Responsável técnico Paulo fernado bertachini. Anápolis: Aurobindo Pharma, s.d. Bula de remédio.

CEFTRIAXONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/58F4D5/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7D442B/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCNmQz/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/111736/ContentSetId/100/SearchTerm/ceftriaxone/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 2 maio 2009.

CETAZIMA: pó para solução injetável. Responsável técnico Lucimeide Eleotória de Jesus. Anápolis: Novafarma, s.d. Bula de remédio.

CHLORAL, HYDRATE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/CB4604/DUPLICATIONSHIELDSYNC/782073/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOuERB/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/118760/ContentSetId/100/SearchTerm/chloral/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

CHOONARA, I. Clinical trials of medicines in children. **BMJ**, London, v.321, n. 4, p. 1093-1094, 2000. Editorial.

CHOONARA, I.; CONROY, S. Inlicensed and Off-Label Drug Use in Children, Implications for Safety. **Drug Safety**, Auckland, v. 25, n. 1, p. 1-5, 2002.

CHRISTENSEN, M.L.; HELMS, R.A.; CHESNEY, R.W. Is Pediatric Labeling Really Necessary? **Pediatrics**, Evanston, v. 104, n. 3, p. 593–597, 1999.

CLORANA: comprimidos. Responsável técnico L. Mazieri Neto. Rio de Janeiro: Sanofi-synthelabo, s.d. Bula de remédio.

CLOTRIMAZOL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/6585BD/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B50570/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCNRI0/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/128200/ContentSetId/100/SearchTerm/clotrimazol%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 3 maio 2009.

CLOTRIMAZOL: creme. Responsável técnico Clarice Mitie Sano Yui. Campinas: Medley, s.d. Bula de remédio.

COLLIER, J. Paediactric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 48, n. 1, p. 5-8, 1999.

CONROY, S. Unlicensed and off label drug use: issues and recommendations. **Paediatr. Drugs**, New Zealand, v. 4, n. 6, p. 353-359, 2002.

CONROY, S.; CHOONARA, I.; IMPICCIATORE, P.; MOHN, A.; ARNELL, H.; RANE, A.; KNOEPPEL, C.; SEYBERTH, H.; PANDOLFINI, C.; RAFFAELLI, M. P.; ROCCHI, F.; BONATI, M.; JONG, G.; DE HOOG, M.; VAND DEN ANKER, J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **BMJ,** London, v. 320, n. 7227, p. 79-82, 2000.

CONROY, S.; McINTYRE, J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. **Semin Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v. 10, p.115-122, 2005.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 80, n. 2, p. 142F-144F, 1999.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I., STEPHENSON, T. Drug trials in children: problems and the way forward. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 49, n. 2, p. 93-97, 2000.

COSTA, E.M.O.D. **Caracterização do registro de medicamentos de uso pediátrico no Brasil: regulamentação e ética**. São Paulo, 2007. 161 p. Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.

COSTELLO, I. Paediatric pharmacokinectics and pharmacodynamics. In: COSTELLO, I; LONG, P.F; WONG, I.K; TULEAU, C.; YEUNG, V., eds. **Paediatric drug handling**. London: Pharmaceutical Press, 2007. Chap. 1, p. 1-11.

CUROSURF: suspensão estéril. Responsável técnico C. M. H. Nakazaki. Santana de Parnaíba: Farmalab- Chiesi, s.d. Bula de remédio.

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**., Verona, v. 5, n.5, p. 703-718, 2006.

CUZZOLIN, L.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundam. Clin. Pharmacol.,** Paris, v. 17, n., p. 125-131, 2003.

DECADRON: solução injetável. Responsável técnico Wilson R. Farias. Campinas: Aché, s.d. Bula de remédio.

DELL'AERA, M.; GASBARRO, A.R.; PADOVANO, M.; LAFORGIA, N., CAPODIFERRO, D.;SOLARINO, B.; QUARANTA, R.; DELL'ERBA, A.S. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharm. World Sci**., Dordrecht, v. 29, n. 4, p. 361-367, 2007.

DEXAMETHASONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/42B41A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/64FB9D/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCOlO2/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/171860/ContentSetId/100/SearchTerm/dexamethasone%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

DICK, A.; KEADY, S.; MOHAMED, F.; BRAYLEY, S.; THOMSON, M.; LLOYD, B. W.; HEUSCHCKEL, R.; AFZAL, N. A. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK**. Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 17, n. 4, p. 571-575, 2003.

DOBUTAMINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/25EA16/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F2E731/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/15/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12XXksNZ/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/185600/ContentSetId/100/SearchTerm/dobutamine/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

DOBUTANIL: solução injetável. Responsável técnico Lucimeide Eleotória de Jesus. Anápolis: Novafarma, s.d. Bula de remédio.

DOPAMINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/25EA16/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F2E731/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/17/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12XXlKUh/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/188945/ContentSetId/100/SearchTerm/dopamine/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 11 maio 2009.

DORMIRE: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

DUNNE, J. The European Regulation on medicines for paediatric use. **Paediatr. Respir. Rev.,** London. v. 8, n. 2, p. 177-183, 2007.

DYPIRONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/A5B505/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4BBA76/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/9/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCDsce/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1482/ContentSetId/31/SearchOption/BeginWith#secN101A3. Acesso em: 11 maio 2009.

EL SHAHED, .A.I.; DARGAVILLE, P.; OHLSSON, A.; SOLL, R.F. Surfactante para el síndrome de aspiración de meconio en neonatos nacidos a término o cercanos al término. Cochrane Database of Systematic Reviews. **La Biblioteca Cochrane Plus***,* n. 3, 2008. Disponível em: http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=surfactante%20and%20meconio&lang=pt. Acesso em: 1 jun. 2009.

EPINEPHRINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/79E50C/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D97879/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/YC1apxO2YCIiB0/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/209630/ContentSetId/100/SearchTerm/epinephrine/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 3 maio 2009.

ESPIRONOLACTONA: comprimidos. Responsável técnico Mario A. Muniz. Ribeirão das Neves: Hypofarma, s.d. Bula de remédio.

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. **ICH Topic E11**: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. London, 2001. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf. Acesso em: 22 abr. 2008.

FENOCRIS: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

FENOTEROL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/59B801/DUPLICATIONSHIELDSYNC/469AB4/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIsZYa/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2063-f/ContentSetId/30/SearchTerm/fenoterol/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

FENTANEST: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

FENTANYL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/9B77F0/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AA3B3E/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YItA0T/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/226295/ContentSetId/100/SearchTerm/fentanyl%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

FILGRASTIM. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/F78ACA/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4EDE9B/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIu3TG/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/232120/ContentSetId/100/SearchTerm/filgrastim/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

FILGRASTINE: solução injetável. Responsável técnico Satoro Tabuchi. Cotia: Blausiegel, s.d. Bula de remédio.

FLUMAZENIL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/A96411/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BF0FF5/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIvnuE/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/235793/ContentSetId/100/SearchTerm/flumazenil/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

FLUMAZIL: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **New Drug Development and Review Process**. Washington, [s.d.]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/handbook/dev_rev.htm>. Acesso em: 22 out. 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. U.S. Department of Health and Human Services. **FDA Proposes to Require Pediatric Data Prior to Drug and Biologic Product Approvals** - August 13, 1997: press release. Washington, 1997. Disponível em: http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00584.html. Acesso em: 22 out. 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Use of approved drugs for unlabeled indications. **FDA Drug Bull**, Washington, v. 12, p. 4-5, 1982. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/regulatory/default.htm#Legislation. Acesso em: 13 maio 2007.

FUROSEMIDA: solução Injetável. Responsável técnico Claudia dos Reis Tassinari. São Bernardo do Campo: SEM, s.d. Bula de remédio.

FUROSEMIDE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/6BEB61/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E4DB11/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOu2yi/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/245190/ContentSetId/100/SearchTerm/furosemide/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J.R.; GRAUDINS, L.V.; WARD, R.L.; CAMPBELL, T.J. Off-label use medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 185, n. 10, p. 544-548, 2006.

GIACOIA, P.G.; BIRENBAUM, D.; SACHS H.C.; MATTISON, D.R. The newborn drug development initiative. **Pediatrics**, Evanston, v. 117, n. 3, p. 51-58, 2006.

GIACOIA, P.G.; MATTISON, D.R. The NICHD/FDA Newborn Drug Development Initiative. **Clin. Ther.,** Princeton, v. 27, n. 6, p. 796-813, 2005.

GILL, D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Etthics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). **Eur. J. Pediatr.**, Heidelberg, v. 163, n.2, p. 53-57, 2004.

GILLAN, E.R.; CHRISTENSEN, R.D.; SUEN, Y.; ELLIS, R., VAN DE VEN, C.; CAIRO, M.S. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. **Blood,** New York, v. 84, n. 5, p.1427-33, 1994.

GILLICK, R.M. Controlling off-label medication use. **Ann. Intern. Med**., Philadelphia, v. 150, n. 5, p. 344-347, 2009.

GONÇALVES, S.A., MELO, G. TOKARSKI, M.H. BARBOSA-BRANCO, A. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 33-39, 2002.

HOLDSWORTH, M.T. Pediatric Drug Research: the road less traveled. **The Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 37, n. 4, p. 586-591, 2003.

HOREN, B.; MONTASTRUC, L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 54, p. 665-670, 2002.

HYDREN: solução injetável. Responsável técnico Mario A. Muniz. Ribeirão das Neves: Hypofarma, s.d. Bula de remédio.

HYDROCHOROTHIAZIDE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/50D27F/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2A2668/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOvhmM/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/291280/ContentSetId/100/SearchTerm/hydrochlorothiazide%20/SearchOption/BeginWithh . Acesso em: 14 maio 2009.

HYPOCALCIO: solução injetável. Responsável técnico Mario A. Muniz. Ribeirão das Neves: Hypofarma, s.d. Bula de remédio.

HYTROPIN: solução injetável. Responsável técnico Mario A. Muniz. Ribeirão das Neves: Hypofarma, s.d. Bula de remédio.

IMPICCIATORE, P.; CHOONARA, I.; CLARKSON, A.; PROVASI, D.; PANDOLFINI, C.; BONATI, M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a sytematic review and meta-analysis of prospective studies. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 52, n. 1, p. 77-83, 2001.

INOTROPISA: solução injetável. Responsável técnico Mario A. Muniz. Ribeirão das Neves: Hypofarma, s.d. Bula de remédio.

ISOFARMA- TERMOSIL: solução injetável. Responsável técnico Regiane M. Crippa. Eusébio: Isofarma, s.d. Bula de remédio.

JUNG, A. D. Gastroesophageal reflux in infants and children. **American Family Physician**, Kansas, v. 64, n. 11, p. 1853-1860, 2001. Disponível em: http://www.aafp.org/afp/20011201/1853.html. Acesso em: 16 jul 2009.

KANAKION MM: solução i. m./ i. v. ou oral. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, s.d. Bula de remédio.

KAUFFMAN, R.E. Scientific issues in biomedical research with children. In: GRODIN, M.A., GLANTZ, L.H., eds. **Children as research subjects: science, ethics and law**. New York: Oxford University Press, 1994. chap. 1, p. 34-37.

KNIGHT, M. Adverse reactions in neonates. **J Clin Pharmacol**, Stamford, v. 34, n. 2, p. 128-135, 1994.

KUMAR, P., WALKER, J.K., HURT, K.M., BENNETT, K.M.; GROSSHANS, N.; FOTIS, M.A. Medication use in the neonatal intensive care unit: Current patterns and off-label use of parenteral medications. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 152, n. 3, p. 412-416, 2008.

KUNAC, D.L.; KENNEDY, J.; AUSTIN, N.; REITH, D. Incidence, preventability and impact of adverse drug events (ADEs) and potencial ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective obvservational cohort study. **Paediatr. Drugs,** New Zealand, v. 11, n. 2, p. 153-160, 2009.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G ROZENFELD, S. (Ed.). **Epidemiologia do medicamento:** princípios gerais. São Paulo, HUCITEC-ABRASCO, 1989. cap. 2, p. 43-55.

LENK, C.; KOCH, P.; ZAPPEL, H.; WIESEMANN, C. Off-label, off-limits? Parental awareness and attitudes towards off-label use in paediatrics. **Eur. J. Pediatr**., Heidelberg, 2009. In press. Disponível em: http://www.springerlink.com/content/v003268653g38556/fulltext.pdf. Acesso em: 12 jul. 2009.

LEONARD, J.V.; MORRIS, A.A.M. Urea cycle disorders. **Semin. Neonatol.,** London, v. 7, n. 1, p. 27-35, 2002.

LEONARD, J.V.; MORRIS, A.A.M. Urea cycle disorders. **Semin. Neonatology,** London, v. 7, n. 1, p. 27-35, 2002.

LEVY, S.M.; WARREN, J.J.; DAVIS, C.S.; KIRCHNER, H.L.; KANELLIS; M.J.; WEFEL ,J.S. Patterns of fluoride intake from birth to 36 months. **J. Public Health Dent**.*,* Raleigh, v. 61, n. 2, p. 70-77, 2001.

MARTÍNEZ, R.L.; POY, M.J.C.; ARENAS, M.O; BAUTISTA, S.C. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. **Farm. Hosp**., Barcelona, v. 29, n. 1, p. 26-29, 2005.

MEINERS, M.M.M.A.; BERGSTEN-MENDES, G. B. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev. Assoc. Med. Bras.***,* São Paulo, v. 47, n. 4, p. 332-337, 2001.

MIDAZOLAM. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/F7334B/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FE4830/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOvKNr/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/375025/ContentSetId/100/SearchTerm/midazolam/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

MILNE, C.P.; BRUSS, J.B. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. **Clin. Ther.,** Princeton, v. 30, n. 11, p. 2133-2145, 2008.

MILRINONE. In: Micromedex Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/399129/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B1A547/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLAdZr/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/376000/ContentSetId/100/SearchTerm/milrinone/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

MINOTON: solução injetável. Responsável técnico Eliana de Paula D. Oriolo. São Paulo: Ariston, s.d. Bula de remédio.

MOORE, T.J.; WEISS, S.R.; KAPLAN, S.; BLAISDELL, C.J. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. **Pediatrics**, Washington, v. 110, n.5, p. 1-5, 2002.

NALOXONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/AF6ACC/DUPLICATIONSHIELDSYNC/39E827/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLzU4U/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/390800/ContentSetId/100/SearchTerm/naloxone%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

NARCAN: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

NEUBERT, A.; WONG, I.C.; BONIFAZI, A.; CATAPANO, M. FELISI, M.; BAIARDI, P.; GIAQUINTO, C.; KNIBBE, C.A.; STURKENBOOM, M.C.J.; GHALEB, M.A.; CECI, A. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. **Pharmacol. Res.**, London, v. 58, n. 5/6, p. 316-322, 2008.

NUNN, A. J. Making medicines that children can take. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 88, n. 5, p. 369-371, 2003.

O´DONNELL, C.P.F.; STONE, R.J.; MORLEY, C.J. Unlicensed and off-label use in an Australian neonatal intensive care unit. **Pediatrics**, Evanston, v. 110, n. 5, p. 1-4, 2002.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Oficina de trabalho***:* uso racional de medicamentos na perspectiva multiprofissional. Brasília, DF, 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/urm_rede_unida.pdf. Acesso em: 28 nov. 2008.

OSBORN DA, PARADISIS M, EVANS N. Efecto de los fármacos inotrópicos sobre la morbilidad y mortalidad en neonatos prematuros con reducción del flujo sanguíneo sistémico u orgánico. Cochrane Database of Systematic Reviews. **La Biblioteca Cochrane Plus***,* n. 3, 2008. Disponível em: http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=dobutamine%20and%20dopamine%20and%20neonate&lang=pt. Acesso em: 15 maio 2009.

OXACILIL: pó para solução injetável. Responsável técnico Lucimeide Eleotéria de Jesus. Anápolis: Novafarma, s.d. Bula de remédio.

OXACILLIN. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/316058/DUPLI

CATIONSHIELDSYNC/CA5C3A/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLzvCb/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/431580/ContentSetId/100/SearchTerm/oxaci/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

PANCURON: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

PANCURONIUM. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/A23A15/DUPLICATIONSHIELDSYNC/12999F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOwg7c/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/438670/ContentSetId/100/SearchTerm/pancuronium/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

PENICILLIN G POTASSIUM. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/11A2AF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3BF395/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOwCQe/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/921972/ContentSetId/100/SearchTerm/penicillin%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

PHENOBARBITAL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/36FC6F/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5EDA6D/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIspbG/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/922215/ContentSetId/100/SearchTerm/phenobarbital/SearchOption/BeginWith. Aceso em: 12 maio 2009.

PHYTONADIONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/56A6E9/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5E2BE7/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIuI3m/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/466650/ContentSetId/100/SearchTerm/phytomenadione/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

PORACTANT, ALFA. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/64073F/DUPLICATIONSHIELDSYNC/06EABC/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLAKGb/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/925191/ContentSetId/100/SearchTerm/poractant/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

PRIMACOR I.V.: solução injetável. Responsável técnico Antonia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis, s.d. Bula de remédio.

PROPARACAINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/8E0DFF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/3E2569/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOx6A8/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/488410/ContentSetId/100/SearchTerm/proparacaine/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

PUOPOLO, K.M.; MADOFF, L.C.; BAKER, C.J. **Group B streptococcal infection in neonates and young infants.** Last literature review version 17.1: Janeiro 2009. Waltham: UpToDate, 2009. Disponível em: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_id/11168&selectedTitle=62~150&source=search_result. Acesso em: 15 maio 2009.

RAKHMANINA, N.Y.; VAN DEN ANKER, J.N. Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, Amsterdam, v. 58, n.1, p. 4-14, 2006.

RANITIDINE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/897B65/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FFCAB2/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/1d7TTMt2YOxGfD/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/502580/ContentSetId/100/SearchTerm/ranitidine/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

REESE, H.C.; BLOOM, B.T.; SPITZER, A.R.; GERSTMANN, D.R. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. **Pediatrics,** Evanston, v. 117, n. 6, p. 1979-1987, 2008.

RETINOL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/2CB462/DUPLICATIONSHIELDSYNC/953A2F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOy060/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/665180/ContentSetId/100/SearchTerm/retinol/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

REVIVAN: solução injetável. Responsável técnico Maria Del Carmen Artagoitia Sanchez Alberti. Zambon, s.d. Bula de remédio. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **CBM**: Compêndio de Bulas de Medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. v. 1, p. 1410-1416.

REY, L. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde**. 2. ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. Fluorose. p. 384.

RIORDAN, F.A. I. Use of Unlabelled and off-license drugs may be recommended in guidelines. **Br. Med. J.**, London, v.320, n. 7243, p. 1210, 2000.

ROBERTS, R.; RODRIGUEZ, W.; MURPHY, D.; CRESCENZI, T. Pediatric drug labelling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. **JAMA**, Chicago, v. 290, n. 7, p. 905-911, 2003.

ROCURON: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira Cristália, s.d. Bula de remédio.

ROCURONIUM. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/552810/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C2B4B2/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLz2Jt/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/922316/ContentSetId/100/SearchTerm/rocuronium/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

ROMÁN, J.S., HERNÁNDEZ, F.J.G., PALMA, M.J.C., MEDINA, Y.C.O. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar**. Rev. Clin. Esp**., Madrid, v. 208, n. 3, p.142-155, 2008.

ROMANO LIEBER, N.S. Princípios de farmacoepidemiologia. In: STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2008. Cap. 4, p. 37-45.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. Neonatal and Paediatric Pharmacists Group Stading Committee on Medicines. **Better Medicines For Children**. London, 2002. Disponível em: http://www.rcpch.ac.uk/publications/formulary_medicines.html. Acesso em: 29. jan. 05.

SAINT RAYMOND, A., BRASSEUR, D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. **Pediatrir. Resp Rev.,** London. v. 6, n.1, p. 45-51, 2005.

SALAZAR, J.C. Pediatric clinical trial experience: government, child, parent an physician's perspective. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 22, n. 12, p. 1124-27, 2003.

SAMMONS, H.M., CHOONARA, I. What is happening to improve drug therapy in children? **Paediatr. Child Health,** Oxford, v. 17, n. 3, p. 108-110, 2007.

SANTOS, D.B.; CLAVENNA, A.; BONATI, M.; COELHO, H.L.L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza Brasil. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 2008. In Press. Disponível em: http://www.springerlink.com.w10077.dotlib.com.br/content/100413/?Online+Date=In+the+last+six+months&Article+Category=Pharmacoepidemiology+and+Prescription&sortorder=asc&v=condensed&Content+Status=Accepted. Acesso em: 28 set. 08.

SANTOS, D.B.; COELHO, H.L.L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, Chichester, v. 15, n. 9, p. 635-640, 2006.

SIELSKI, L. A. **Initial routine management of the newborn infant**. Waltham: UpToDate, 2008. Disponível em: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=neonatol/9762&selectedTitle=2~35&source=search_result. Acesso em: 26 out. 2008.

SILDENAFIL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/24552B/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9F6CE0/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/d7TTMt2YOyAsz/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/924705/ContentSetId/100/SearchTerm/sildenafil/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 14 maio 2009.

SINHA, Y.; CRANSWICK, N. How to use medicines in children: Principles of paediatric clinical pharmacology. **J. Paediatr. Child Health**, United Kingdon, v. 43, n. 3, p.107-111, 2007.

SODIUM BENZOATE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/5EF91C/DUPLICATIONSHIELDSYNC/802D8F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/JCY14o32P0d1Q/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/555695/ContentSetId/100/SearchTerm/benzoate%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 25 jun. 2009.

SOLA, A.; BAQUERO, H. Oral sildenafil in neonatal medicine: tested in adults also used in neonates. **An. Pediatr**., Barcelona, v. 66, n. 2, p.167-176, 2007.

SOUZA, G.B. Manipulação magistral de medicamentos em pediatria. São Paulo: Pharmabooks, 2003. p. 361-365.

SPIELBERG, P.; NIES, A.S. Principles of therapeutics. In: HARDMAN, G.J. et al., eds. **Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics**. 9th ed. New York: McGraw Hill, 1995. p. 55-57.

SPIRONOLACTONE. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/1B32E6/DUPLICATIONSHIELDSYNC/406691/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YIrLct/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/565000/ContentSetId/100/SearchTerm/spironolactone%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 12 maio 2009.

STEINBROOK, R. Testing medications in children. **N. Engl. J. Med.**, London, v. 347, n. 18; p. 1462-1470, 2002.

SUBHEDAR, N.V, SHAW, N.J. Dopamina versus dobutamina para recién nacidos prematuros hipotensos (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. **La Biblioteca Cochrane Plus***,* n. 3, 2008. Disponível em: http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=dobutamine%20and%20dopamine%20and%20neonate&lang=pt. Acesso em: 15 maio 2009.

SULFATO DE AMICACINA: solução injetável. Responsável técnico Lucimeide Eleotória de Jesus. Anápolis: Novafarma, s.d. Bula de remédio.

SUMMAR, M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. **J. Pediatr.,** St. Louis, v 138, n.1, suppl. 1, p. 30-39, 2001.

T'JONG, G.W.; VULTO, A.G.; HOOG, M.; SCHIMMEL, K.J.M.; TIBBOEL, D.; VANDEN ANKER, J. A Survey of the use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children´s Hospital. **Pediatrics**, Evanston, v. 108, n. 5, p. 1089-1093, 2001.

TAKETOMO, C.K., HODDING, J.H.; KRAUS, D.M. **Pediatric dosage handbook**. 12th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2005. p.1282-1284.

TIGHE, M. P., AFZAL, N. A., BEVAN, A., BEATTIE, R. M. Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. Paediatr Drugs. New York, v. 11, n. 3, p. 185-202, 2009.

TRAMADOL. In: MICROMEDEX Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/1ADD6C/DUPLICATIONSHIELDSYNC/19066E/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLyAOw/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/923288/ContentSetId/100/SearchTerm/tramadol%20/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

TRAMADON: solução injetável. Responsável técnico Joaquim A. dos Reis. Itapira: Cristália, s.d. Bula de remédio.

TULEU, C. Paediatric formulations in practice. In: COSTELLO, I; LONG, PF; WONG, I K; TULEAU, C; YEUNG, V., eds. **Paediatric drug handling.** London: Pharmaceutical Press, 2007. Chap. 4, p. 43-74.

TURNER, S.; NUNN, A.J.; FIELDING, K.; CHOONARA, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 88, n.9, p.965-8, 1999.

UNI AMPICILIN: pó para solução injetável. Responsável técnico Eric Correna Carlo. Pouso Alegre: União Química, s.d. Bula de remédio.

VANCOCINA CP: pó para solução injetável. Responsável técnico Marcia A. Takano. Cosmópolis: ABL, s. d. Bula de remédio.

VANCOMICYN. In: Micromedex Healthcare Series. Greenwood Willage: Thompson Healthcare, 2009. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/C80683/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2E53AF/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/KBPLt12YLxSnJ/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/648785/ContentSetId/100/SearchTerm/vancom/SearchOption/BeginWith. Acesso em: 13 maio 2009.

VARGAS, E.; TERLEIRA, E.; HERNANDO, F.; PEREZ, E.; CORDÓN, C.; MORENO, A.; PORTOLÉS, A. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 3, p. 694-698, 2003.

VILLEGAS, A.C.; HERRERA, M. C.L.; CABALLERO, M.I.; FRANCO, M.G.; GOYA, I.L.H.; SOLER, A.V. Tienen los recién nacidos las mismas oportunidades farmacoterapéuticas que los adultos? **An. Pediatr.,** Barcelona, v. 64, n. 5, p. 428-432, 2006.

VORST, M.M.J.; KIST, J.E.; HEIJDEN, A.J.; BURGGRAF, J. Diuretics in Pediatrics. **Paediatr Drugs,** New Zealand**,** v. 8, n. 4, p. 245-264, 2006.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F.D. Conduta terapêutica embasada em evidências. **Rev. Assoc. Med. Bras.**; São Paulo, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

WANNMACHER, L.A ética do medicamento: múltiplos cenários. Uso Racional de medicamentos: temas selecionados. **Boletim OPAS /OMS,** Brasília, v. 4, n. 8, 2007.

WARD, R.M.; BENITZ, W.E.; BENJAMIN, D. K.; BLACKMON, L.; GIACOIA, G. P.; HUDAK, M.; LASKY, T.; RODRIGUEZ, W.; SELEN, A. Criteria supporting the study of drugs in the newborn. **Clin Ther.,** Princeton, v. 28, n. 9, p. 1385-1398, 2006.

WILKES, M.; JOHNS, M. Informed consent and shared decision- making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions. **Plos Medicine**, San Francisco, v. 5, n. 11, p. e223, 2008. Open Access. Disponível em: http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050223. Acesso em: 20 jul. 2009.

WILSON, J.T. An update on the therapeutic orphan. **Pediatrics,** Evanston, v. 104, n. 3, p. 585 –590, 1999.

WONG, A. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p. 379-380, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)**: classification index. Oslo, 2008a. Disponível em: http://www.whocc.no/atcddd/. Acesso em: 08 ago. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Proposal for essential medicines for neoantes**. Geneva, 2008b. Disponível em: http://www.who.int/selection_mediines/committees/subcommittee/2/Neonates_new.pdf. Acesso em: 31 jul.. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Promoting safety of medicines for children**. Geneva, 2007a. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_eng.pdf. Acesso em: 08 ago. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Better medicines for children**. Geneva, 2007b. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_25-en.pdf. Acesso em: 08 ago. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who model list of essentials medicines for children: core list; revised 2005. **WHO Drug Inf.**, Geneva, v.19, n. 3, p. 222-235, 2005. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/druginfo/19_3_2005.pdf. Acesso em: 08 ago. 2008.

YEUNG, V. Clinical trials in children. In: COSTELLO, I; LONG, P.F.; WONG, I.K; TULEAU, C; YEUNG, V. **Paediatric drug handling**. London: Pharmaceutical Press, 2007. Chap. 6, p. 85-119.

11- ANEXOS

Anexo A – Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco

Presidente da CPG/FCF/USP

Anexo B - Carta de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP-HU-USP

São Paulo, 15 de fevereiro de 2008.

Ilmo. Sr.
Dra. Eliane Ribeiro
Serviço de Imunologia da Divisão de Pediatria e Laboratório Clínico
Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: Projeto de Pesquisa *"Utilização de medicamentos, não licenciados ou sem indicação em UTI Pediátrica e Neonatal de Hospital Universitário de Média Complexidade"* **Cu Autor(es):** Sandra Cristina Brassica - **Registro CEP-HU/USP:** 768/07 – **SISNEP CAAE:** 2065.0.198.318-07

Prezado Senhor(a)

Conforme discutido em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, realizada em 15 de fevereiro de 2008, informamos retificação feita na carta de aprovação do projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo em pediatria, sem intervenção ou contato direto com o paciente.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2 letra e.

O primeiro relatório está previsto para 15 de fevereiro de 2009.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

Anexo C - Carta de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP-FCF-USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 15/2008

São Paulo, 26 de fevereiro de 2008.

Ilma. Sra
Profa. Dra. Eliane Ribeiro
FBF

Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 25 de fevereiro de 2008, **APROVOU** o projeto "Estudo de utilização de medicamentos prescritos para crianças internadas em UTI pediátrica e neonatal de Hospital Universitário de média complexidade" (Protocolo CEP nº 483) apresentado por Vossa Senhoria, devendo porém ser providenciada uma declaração de garantia de sigilo dos dados obtidos (crianças e médicos responsáveis).

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 - item C, da Portaria FCF-11/97.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Elvira Maria Guerra Guimarães
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP

Anexo D- Qualificação dos estudos que fundamentam os graus de recomendação

Nível Do Estudo	Caracterização
I	Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa. Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis, com validade interna e mínima possibilidade de erro alfa.
II	Ensaio clínico randomizado que não preenche critérios do nível I. Análise de hipóteses secundárias de estudos de nível I.
III	Estudo quase-experimental com controles contemporâneos selecionados por método sistemático independente de julgamento clínico. Análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.
IV	Estudo quase-experimental com controles históricos. Estudos de coorte.
V	Estudos de casos e controles
VI	Séries e relatos de casos.

Retirado de: WANNMACHER, L.; FUCHS, F.D. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev Ass Med Brasil; Porto Alegre, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

Anexo E - Graus de recomendação caracterização comentários

Graus de Recomendação	Caracterização
A	Pelo menos um estudo de nível I Seguimento obrigatório, na ausência de contraindicação do paciente.
B	Pelo menos um estudo de nível II Pode ser útil, mas tem menor magnitude de benefício.
C	Pelo menos um estudo de nível III ou dois de níveis IV ou V. Fundamentam minimamente condutas.
D	Somente estudos de nível VI ou recomendações de especialistas. Fundamentam minimamente condutas.

Adaptado de: WANNMACHER, L.; FUCHS, F.D. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev Ass Med Brasil; Porto Alegre, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

Anexo F – Comparativo de informações disponíveis sobre medicamentos utizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do HU-USP, no período de 12/03/08 à 03/11/08, segundo diversas fontes.

Dados de licença e indicação conforme a fonte					
Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
adrenalina C01C A24	Sol. Injetável Amp. 1 mL 1 mg/1 mL	**Licenciado para uso pediátrico. Não inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: Anafilaxia, asma (acima de 4 anos), parada cardíaca, Congestão de mucosas, reação de hipersensibilidade, coadjuvante da anestesia local, síncope devida bloqueio cardíaco completo ou hipersensibilidade do sinus carótido.	**Licenciada para uso pediátrico.** Indicações pediátricas aprovadas: anafilaxia **(inclui neonatos),** bradicardia (lactentes e crianças), glaucoma, crupe severa, hipotensão (1 mês a 18 anos), coadjuvante da anestesia local.	**Não consta do bulário eletrônico da ANVISA e CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Não menciona recém-nascidos ou lactentes.** Hydren® - Hypofarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
alprostadil (prostaglandina E_1) C01E A01	Pó liofilizado FA 500 mcg (Produto importado com registro no país)	**Licenciado para uso neonatal.** Indicações neonatais aprovadas: Doença cardíaca congênita cianótica, paliativo na patência do Ducto Arterioso.	**Licenciado para uso neonatal.** Indicado para manutenção da patência do Ducto arterioso antes da cirurgia.	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO EM NEONATOLOGIA.** Bedfordalprost® - Bedford.
amicacina J01G B06	Sol. Injetável Amp.2 mL 250 mg/ 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: infecções bacterianas sérias, infecções em pacientes queimados, infecções respiratórias em pacientes com fibrose cística, meningite, infecções severas do trato genito-urinário.	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: sepse neonatal, infecções graves por gram-negativos resistentes a gentamicina. **Não licenciado para tratamento de infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO.** "O uso de em prematuros e neonatos deve ser feito com cautela"	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **"Inclui neonatos e prematuros. "**Genérico - Novafarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
aminofilina R03D A05	Sol. Injetável Amp. 10 mL 24 mg - 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: asma severa aguda (1 mês a 18 anos), apnéia do neonato.	**Apresentação parenteral não consta** do Bulário eletrônico da ANVISA. CBM**: USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Inclui posolgia para apnéia neonatal.	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Não menciona recém-nascidos, lactentes e crianças.** Minoton® - Ariston.
ampicilina J01C A01	Pó liofilizado FA - 500 mg	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: endocardite (EV), gonorréia (EV e VO), infecções do trato gastro-intestinal (EV e VO), infecção do sistema genito-urinário (EV e VO), meningite (EV e VO), infecção respiratória (EV e VO), sepse (EV).	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: infecções por microrganismos suscetíveis *H. influenzae*, salmonelose, pneumonia adquirida na comunidade não complicada. Meningite por Listeria, infecções por estreptococos grupo B, endocardite por enterococos (associada).	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA.** CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Não menciona recém-nascidos ou lactentes.** Uniampicilin®- União Química.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
atropina A03B A01	Sol. Injetável Amp. 250 mcg/ 1 mL 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: cólica biliar (VO), bradiarrítmia, aumento da atividade vagal durante cirurgia abdminal, refração cicloplégica (OF), desordens do trato gastrointestinal (VO), bloqueio atrio-ventricular, envenenamento por organofosforado, pré-medicação anestésica (EV).	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: premedicação e controle dos efeitos adversos da neostigmina. **Não licenciada para uso por via oral; não licenciada para menores de 12 anos em bradicardia intra-operatória.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.** "Não especifica neonatos. Cuidados especiais na administração em crianças até 2 anos." Hytropin® - Hypofarma.
benzoato de sódio (Não classificado)	**Não licenciado no Brasil** Formulação magistral Solução oral 10%	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não especifica neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: hiperamonemia e encefalopatia associada em pacientes com deficiências do ciclo da uréia. (Obs. Associado à fenilacetato de sódio – uso parenteral).	**Não licenciado para uso em crianças.**	Não se aplica.	Não se aplica.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
cálcio, gluconato A12A A03	Sol. Injetável 10% Amp. 10 mL	**Licenciado para uso pediátrico Inclui lactentes**. Indicações pediátricas aprovadas: suporte cardíaco avançado, doenças alérgicas, dermatite exudativa, hipercalemia, hipocalcemia, envenenamento por metais, hipermagnesemia, púrpura não trombocitopênica, osteomalacia, hipofosfatemia associada a falência renal, raquitismo .	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: deficiência de cálcio, hipocalcemia e hipercalemia.	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	Sol. Injetável. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Não menciona recém-nascidos ou lactentes.** Hypocalcio® 10% - Hypofarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
cefotaxima J01D A10	Pó liofilizado - FA - 1 G	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: septicemia bacteriana; infecção óssea, infecção da pele e tecidos subcutâneos, doença infecciosa abdominal, infecções do Sistema Nervoso Central, infecção do trato respiratório inferior, doença inflamatória pélvica, profilaxia infecçiosa pós operatória, infecção do trato urinário.	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: infecções por Gram positivos e negativos, profilaxia cirúrgica, epiglotite por haemophilus e meningite.	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. "Contra-indicado em crianças com idade abaixo de 30 meses."**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Inclui recém-nascidos.** Cetazima® - Novafarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
ceftriaxona J01C 163	Pó liofilizado FA - 1 G	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: otite média aguda, infecção bacteriana músculo-esquelética, gonorréia (profilaxia do neonato), infecção da pele e tecido subcutâneo, infecção abdominal,infecção do trato respiratório inferior, meningite, doença inflamatória pélvica, profilaxia infecciosa cirúrgica, septicemia, infecção do trato urinário.	**Licenciada para uso pediátrico. Inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: infecções por Gram positivos e negativos, profilaxia cirúrgica gonorréia e meningite, inclui neonatos.	Bulário eletrônico da Anvisa e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Inclui recém-nascidos e lactentes.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Inclui recém-nascidos.** Genérico - AB.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
clotrimazol D01A C01	Creme – bisnaga 15 G	**Licenciado para uso pediátrico**. **Limite de idade não especificado**. Indicações pediátricas aprovadas: candidíase tópica, ptiríase versicolor, vulvovaginite por cândida (> 12 anos).	**Licenciado para uso pediátrico (intervalo de idade não especificado pelo fabricante).**	Bulário eletrônico da Anvisa e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Não menciona faixa de idade.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Não especifica faixa de idade**. Clotrimazol® – Medley.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
dexametasona H02A B02	Sol. Injetável FA 4 mg/ 1 mL 2,5 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não inclui neonato**s. Indicações pediátricas aprovadas: doença alérgica, edema cerebral associado a tumores primários ou metastáticos, craniotomia, ou injúria craniana, doença do colágeno, diagnóstico da Síndrome de Cushing, disordens endócrinas, gastrointestinais, hematopoiéticas, respiratórias, da pele, exacerbação de esclerose múltipla, hipercalcemia relacionada a malignidade, doença inflamatória musculo-esquelética, leucemias e linfomas, síndrome nefrótica idiopática ou devida ao lupus eritematoso, sem uremia.	**Licenciada para uso pediátrico.** Indicações pediátricas aprovadas: Indicado para: crupe, doenças alérgicas inflamatórias, edema cerebral. **Não licenciado para meningite bacteriana e para menores de um mês de idade.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM a apresentação para uso parenteral.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Não especifica recém-nascidos e lactentes, somente crianças menores de 35 Kg.** Decadron® Sol. Injetável. - Aché.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
dipirona N02B B02	Sol. Injetável Amp. 500 mg/ 1 mL 2 mL	**Não é licenciada para a utilização nos EUA.**	**Não consta.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Sol. Oral. "*Crianças < 3 meses ou pesando < 5 Kg não devem ser tratadas com dipirona sódica.*" Sol. Injetável: "*não se deve administrar dipirona por via intravenosa em crianças com idade entre 3 e 11 meses ou pesando menos de 9 Kg". "Contra-indicado em crianças < 3 meses ou pesando < 5 Kg."*	Sol. Oral. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. "Crianças menores de 3 meses ou pesando menos de 5 Kg não devem ser tratadas com dipirona sódica." Genérico - Eurofarma. Sol. Injetável. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO.** "Crianças menores de 3 meses ou pesando menos de 5 Kg não devem ser tratadas com dipirona sódica." Termosil® - Isofarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
dobutamina C01C A07	Sol. Injetável Amp. 12,5 mg/ 1 mL 20 ml	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não licencenciado para uso em crianças.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: USO **ADULTO E PEDIÁTRICO**. Não menciona neonatos.	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "**Não menciona neonatos**". Dobutanil® - Novafarma.
dopamina C01C A04	Sol. Injetável Amp. 5 mg/1 ml 10 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não licencenciado para uso em crianças.**	**Não consta no bulário eletrônico da ANVISA**. CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "A segurança, a eficácia e a dose adequada não foi ainda estabelecida para pacientes pediátricos."	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Não menciona neonatos**. Inotropisa® - Hypofarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
espironolactona C03D A01	Formulação magistral Suspensão extemporânea para uso oral 5 mg/ 1 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não licenciado para hipocalemia induzida por diuréticos ou anfotericina.** **Licenciada para uso em neonatos.** Indicações aprovadas: diurese na insuficiência cardíaca congestiva.	**Não consta do Bulário elerônico da ANVISA e do CBM.**	Forma farmacêutica comprimidos. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. **Não menciona neonatos**. Genérico - EMS.
fenobarbital N03A A02	Sol. Injetável Amp. 100 mg / 1 ml 2 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Licenciada para uso em neonatos.** Indicações aprovadas: todas as formas de epilepsia exceto ausência, status epileticus.	**Não consta do Bulário elerônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "**Não menciona neonatos**". Fenocris - Cristália.
fenoterol R03AC04	Sol. Nebulização 5 mg / 1 ml Fr. 20 mL	**Somente forma farmacêutica em aerosol é licenciada. Licenciada para uso em crianças. Não inclui neonatos.**	**Não licenciado.**	**Não consta do Bulário elerônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "Não menciona neonatos." Genérico - Germed.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
fentanila N01A H01 e N02A B03	Sol. Injetável Amp 50 mcg - 1 mL 5 mL	**Licenciado para uso pediátrico (maiores de 2 anos)**. Indicações pediátricas aprovadas: anestesia na cirurgia cardíaca e do SNC adjuvante na anestesia geral, pré-medicação para procedimentos, Analgesia pós-operatória.	**Não licencenciado para uso em crianças.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "**Ainda não se estabeleceu a segurança em crianças abaixo de 2 anos de idade".**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. "Crianças de 2 a 12 anos de idade**." Fentanest® - Cristália.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
filgrastima L03A A02	Sol. Injetável FA. 300 mcg - 1 mL 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. Não menciona neonatos. Indicações pediátricas aprovadas: neutropenia febrile (formas não-mielóides) após quimioterapia mielossupressiva ou transplante de medulla, neutropenia febrile m leukemia mielóide em quimioterapia, desordens neutropênicas crônicas severas.	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: neutropenia induzida por agente citotóxico (a partir de 1 mês), neutropenia crônica servera (a partir de 1 mês), neutropenia persistente no HIV (a partir de 1 mês),mobilização de céluas progenitoras em doadores para infusão alogênica e autológa (a partir de 1 mês), neutropenia neonatal .	**Não consta no bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO.** Filgrastine® - Blaisiegel.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
fitomenadiona B02B A01	Sol. Injetável Amp. 2 mg – 0,2 mL 0,2 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: hemorragia no recém-nascido (EV), profilaxia da Doença hemorrágica do recém-nascido.	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: profilaxia neoantal da deficiência de vitamina K, sangramento neonatal ou hipoprotrmbinemia, atresia biliar ou doença hepática (VO), reversão de anticoagulação com cumarínicos (> de 1 mês).	**Não consta no bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO PEDIÁTRICO. Inclui recém-nascidos.** Kanakion MM® - Roche.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
flumazenila V03A B25	Sol Injetável Amp 100 mg / 1 mL 5 mL	**Licenciado para uso pediátrico para maiores de 1 ano de idade.**	**Não licencenciado para uso em crianças.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "Deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças < 1 ano, para o tratamento de superdosagem em crianças, para a ressuscitação em recém-nascidos, e para a reversão dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças."	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Menciona crianças maiores de 1 ano de idade.** Flumazil® - Cristália.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
Fósforo Não classificado	Formulação magistral Solução oral 39 mg/ 1 mL	**Não apresenta forma farmacêutica semelhante.**	**Não apresenta forma farmacêutica semelhante.**	Não se aplica.	Não se aplica.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
furosemida C03C A01	Formulação magistral Suspensão extemporânea para uso oral 5 mg/ 1 mL e Sol Injetável Amp. 10 mg/ 1mL 2 mL	**Formulação oral licenciado para uso pediátrico**. Indicações pediátricas aprovadas: insuficiência cárdica congestiva e edema. **Formulação injetável não licenciada para uso pediátrico.**	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: edema, oliguria.	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: Sol. Injetável. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "Crianças prematuras (possível desenvolvimento de nefrolitíase e nefrocalcinosel. Caso a furosemida seja administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida, pode aumentar o risco de persistência de ducto de Botallo."	Sol. Injetável. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO.** "Lactentes, administração parenteral somentre em condições de risco de vida.", "Crianças prematuras (possível desenvolvimento de nefrolitíase e nefrocalcinose. Caso a furosemida seja administrada a crianças prematuras durante as primeiras semanas de vida, pode aumentar o risco de persistência de ducto arterial patente." Genérico - Hipofarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
hidrato de cloral N05C C01	Formulação magistral Solução extemporânea para uso oral 50 mg/ 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não inclui neonatos**. Obs. Apresentações disponíveis: Xarope oral 500 mg/ 5 mL e supositório 500 mg.	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: sedação noturna.	Não se aplica	Não se aplica.
hidroclorotiazida C03A A03	Suspensão extemporânea para uso oral 5 mg/ 1 mL **Forma farmacêutica não licenciada no Brasil**	**Licenciado para uso pediátrico sob a forma farmacêutica de comprimidos**. Indicações pediátricas aprovadas: edema (lactentes) e hipertensão	**Não licencenciado para uso em crianças.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	Forma farmacêutica comprimido. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Inclui lactentes na posologia.** Clorana® - Sanofi-Synthelabo.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
midazolam N05C D08	Sol. Injetável Amp. 5 mg - 1 mL 3 mL	**Licenciado para uso pediátrico (**a partir de 6 meses de idade). Indicações pediátricas aprovadas: sedação pré-operatória, sedação para procedimentos, sedação em pacientes submetidos a Ventilação Mecânica.	**Não licencenciado para uso em crianças > 6 meses para pré-medicação ou sedação consciente.** Indicações aprovadas: sedação em terapia intensiva (inclui neonatos)	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. "Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. "	Sol. Injetável. USO **ADULTO E PEDIÁTRICO.** "Informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. " Dormium® - União Química.
milrinona C01C E02	Sol. Injetável FA 1 mg / 1 ml 20 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não licencenciado para uso em crianças.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO**. "Não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças." Primacor IV® - Sanofi-Aventis.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
naloxona V03A B15	Sol. Injetável Amp. 400 mcg / 1 mL 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: overdose de metadona, depressão respiratória por reação adversa a opióide, overdose de opióide.	**Licenciada para uso em crianças.** Indicações aprovadas: overdose de opióides (> 1 mês**)**, depressão do SNC por exposição materna (neonatos)	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E Pediátrico. Inclui recém-nascidos**. Narcan® - Cristália.
oxacilina J01C F04	Pó liofilizado FA - 500 mg	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: infecções bacterianas devidas a estafilococos produtores de penicilinase.	**Não licenciado.**	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Menciona crianças abaixode 40 Kg de peso.	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Inclui recém-nascidos**. Oxacil® - Novafarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
pancurônio M03A C01	Sol. Injetável Amp. 2 mg / 1mL 2 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: adjuvante na anestesia geral.	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: relaxamento muscular em cirurgia de longa duração.	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. **Inclui neonatos**. Pancuron®- Cristália.
penicilina cristalina J01C E01	Pó liofilizado FA - 5.000.000 UI	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: erisipela, por estreptococo suscetível, infecção da pele e/ou tecido subcutâneo por estreptococo suscetível, otite media, infecções por pneumococos, febre escarlatina, por estreptococos suscetíveis, infecções respiratórias superiores, por estreptococos suscetíveis.	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: infecções leves a moderadas devidas a micorganismos suscetíveis (pneumonia, celulite, sepse neonalt, otite média)	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Menciona crianças abaixo de 27 Kg de peso.	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Inclui recém-nascidos.** Aricilina® - Ariston.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
proximetacaína S01H A04	Sol Oftálmica 0,5% Fr. 5 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Licenciada para uso em crianças. Inclui neonatos.** Indicações aprovadas: anestesia local. **Evitar em neonato pré-termo.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	USO ADULTO E PEDIÁTRICO. "Não foram realizados ensaios clínicos controlados com Anestalcon para estabelecer a segurança e a eficácia do uso em crianças." Anestalcon® – Alcon.
ranitidina A02B A02	Sol. Injetável Amp. 50 mg / 1 mL 1 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. Indicações pediátricas aprovadas: úlcera duodenal (maiores de 1 mês), esofagite erosive (maiores de 1 mês), úlcera gastric (maiores de 1 mês), doença do refluxo gastro-esofágico (maiores de 1 mês), indigestão (maiores de 12 anos).	**Não licenciado para < 6 meses.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA.** CBM: **USO ADULTO**. Sol. Injetável. "O uso em crianças não foi avaliado."	**USO ADULTO**. "O uso em crianças não foi avlaiado, portanto, este medicamento é contra-indicado em crianças." Antrox® - Novafarma.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
retinol, acetato + colecalciferol A11C A01 e A011C C05	Sol. Oral (50.000 UI + 10.000 UI / mL) Fr. 10 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: tratamento e profilaxia das deficiências de vitainas A e D.	**Não licenciado para < 1 mês.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	USO ADULTO E PEDIÁTRICO. **Inclui recém-nascidos**. AD-Til® - Altana.
rocurônio M03A C09	Sol. Injetável 10 mg / 1 ml FA 5 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não inclui neonatos.** Indicações pediátricas aprovadas: adjuvante na anestesia geral (indução de bloqueio neuromuscular durante cirurgia ou ventilação mecânica (maiores de 3 meses), inducção de bloqueio neuromuscular na intubação traqueal (maiores de 3 meses), sequência rápida de intubação (maiores de 3 meses).	**Licenciada para uso em crianças.** Indicações aprovadas: relaxamento muscular em cirurgia.	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Inclui crianças (1 a 14) anos e lactentes (1-12 meses). Informa que até o momento não há dados para sustentar o uso em neonatos(0 a 1 mês). Rocuron® - Cristália.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
salbutamol R03A C02	Sol. Nebulização 5 mg / 1 mL Fr. 10 mL	**Licenciado para uso pediátrico**. **Não inclui neonatos**. Indicações pediátricas aprovadas: asma (maiores de 2 anos), profilaxia da asma induzida pelo exercício (maiores de 4 anos).	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA.** CBM: **USO ADULTO**. Sol. Injetável. "Até o momento, a experiência não é suficiente para recomendar uma posologia de rotina para crianças."	Sol. Nebulização. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**. Cita crianças com menos de 12 anos de idade. Aerolin - GlaxoSmithKline. Sol. Injetável. **USO ADULTO**. Aerolin® - Glaxo SmithKline.
sildenafil G04B E03	Formulação magistral Solução extemporânea para uso oral 2 mg /1 mL	**Não licenciado para uso em crianças.**	**Não licenciado para uso em crianças.**	Não se aplica	Não se aplica.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
surfactante (poractante alfa) R07A A02	Suspensão Fa 80 mg / 1 mL 3 mL	**Licenciado para uso em neonatos.** Indicação aprovada: Síndrome do Desconforto Respiratório em neonatos prematuros.	**Licenciado para tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório em recém nascidos prematuros, com peso maior que 700 g e como profilaxia em neonatos de 24 a 32 semans de idade pós-concepcional.**	**Não consta do Bulário eletrônico da ANVISA e do CBM.**	**USO PEDIÁTRICO**. Para recém-nascidos prematuros. Curosurf® - Famalab-Chiesi.
tramadol N02A X02	Sol. Injetável Amp. 50 mg - 1 mL 1 mL	**Não licenciado para uso pediátrico (forma farmacêutica comprimidos).** A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para menores de 16 anos.	**Não licenciado para uso em crianças menores de 12 anos.**	Bulário eletrônico da ANVISA e **CBM: USO ADULTO**	Sol Injetável. **USO ADULTO**. Tramadon® - Cristália.

Fármaco / Classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)	Apresentação do medicamento utilizado	Micromedex (FDA - Drug Summary Information)	British National Formulary for children - 2007	Anvisa (Bulário Eletrônico e Compêndio de Bulas de Medicamentos - 2004/2005)	Fabricante
vancomicina J01X A01	Pó liofilizado - FA - 1 G	**Licenciada para uso pediátrico e neonatal.** Indicações pediátricas aprovadas: enterocolite pseudo-membranosa, infecções por Clostridium difficile, endocardite bacteriana (EV), enterocolite por estafilococos, infecções por estafilococos meticilina-resistentes (EV).	**Licenciada para uso pediátrico e neonatal.** Indicações pediátricas aprovadas: Infecções por Gram-positivos incluindo osteomielite, septicemia e tecidos moles.	Bulário eletrônico da ANVISA e CBM: USO **ADULTO E PEDIÁTRICO.**	**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. Inclui recém -nascidos.** Vancocina CP® - ABL.

Anexos G e H- Currículo Lattes e Ficha do Aluno do Sitema Fenix