

Medicamentos não licenciados: uma discussão em pediatria

Unlicensed drugs: a discussion in pediatrics

Medicamentos no licenciados: una discusión en pediatría

Recebido: 13/10/2020 | Revisado: 20/10/2020 | Aceito: 22/10/2020 | Publicado: 24/10/2020

Débora Santos Lula Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-7457>

Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil

E-mail: debora.farmacia9@gmail.com

Resumo

A escassez de produtos industrializados específicos para o público pediátrico pode repercutir o consumo de medicamentos não licenciados. Os medicamentos não licenciados são aqueles originados a partir de produtos licenciados, por meio de modificações, além dos importados, os contraindicados e os que não possuem informações sobre o uso em determinado grupo. Esse estudo objetivou investigar a prevalência de uso de medicamentos não licenciados, os fármacos frequentemente prescritos nesse contexto e as formas farmacêuticas de maior produção. Nesse sentido, foi utilizada a metodologia de revisão integrativa da literatura científica. As taxas de prevalência de uso de medicamentos não licenciados variaram de 1,6 a 33,35%, demonstrando a diversidade do cenário conforme o país estudado. Os fármacos constantemente prescritos foram os diuréticos (furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida), o ácido fólico, a cafeína, o fenobarbital e a morfina. As formas farmacêuticas produzidas com maior frequência foram as líquidas, com destaque para as soluções, as suspensões e os xaropes. Embora o mercado farmacêutico tenha aperfeiçoado a sua capacidade produtiva ao longo do tempo, o uso de medicamentos não licenciados ainda faz parte do cenário assistencial em pediatria em diversos países.

Palavras-chave: Preparações farmacêuticas; Pediatria; Farmácia hospitalar; Assistência farmacêutica; Uso de medicamentos.

Abstract

The scarcity of specific industrialized products for the pediatric public can impact the consumption of unlicensed drugs. Unlicensed drugs are those originating from licensed products, through modifications, in addition to imported ones, contraindicated ones and those

that do not have information about the use in a certain group. This study aimed to investigate the prevalence of the use of unlicensed drugs, the drugs frequently prescribed in this context and the pharmaceutical forms of greatest production. In this sense, the methodology of integrative review of the scientific literature was used. The prevalence rates for the use of unlicensed medications ranged from 1.6 to 33.35%, demonstrating the diversity of the scenario according to the country studied. The drugs constantly prescribed were diuretics (furosemide, spironolactone and hydrochlorothiazide), folic acid, caffeine, phenobarbital and morphine. The pharmaceutical forms most frequently produced were liquid, with emphasis on solutions, suspensions and syrups. Although the pharmaceutical market has improved its productive capacity over time, the use of unlicensed drugs is still part of the pediatric care scenario in several countries.

Keywords: Pharmaceutical preparations; Pediatrics; Hospital pharmacy; Pharmaceutical assistance; Use of medicines.

Resumen

La escasez de productos industrializados específicos para el público pediátrico puede afectar el consumo de medicamentos sin licencia. Los medicamentos sin licencia son aquellos provenientes de productos licenciados, mediante modificaciones, además de los importados, contraindicados y los que no tienen información sobre el uso en un determinado grupo. Este estudio tuvo como objetivo investigar la prevalencia del uso de medicamentos sin licencia, los medicamentos frecuentemente prescritos en este contexto y las formas farmacéuticas de mayor producción. En este sentido, se utilizó la metodología de revisión integradora de la literatura científica. Las tasas de prevalencia para el uso de medicamentos sin licencia oscilaron entre 1,6 y 33,35%, lo que demuestra la diversidad del escenario según el país estudiado. Los fármacos prescritos constantemente fueron diuréticos (furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida), ácido fólico, cafeína, fenobarbital y morfina. Las formas farmacéuticas producidas con mayor frecuencia fueron las líquidas, con énfasis en soluciones, suspensiones y jarabes. Si bien el mercado farmacéutico ha mejorado su capacidad productiva a lo largo del tiempo, el uso de medicamentos sin licencia sigue siendo parte del escenario de la atención pediátrica en varios países.

Palabras clave: Preparaciones farmacéuticas; Pediatría; Farmacia hospitalaria; Servicios farmacéuticos; Uso de medicamentos.

1. Introdução

Os neonatos e as crianças possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos distintos, implicando a necessidade de instituir o tratamento medicamentoso de forma personalizada (Shakeel et al., 2020; Tukayo et al., 2020; Landwehr et al., 2019; Aamir et al., 2018; Barker, 2018; Batchelor & Marriott, 2015).

Não obstante, o público pediátrico apresenta mudanças fisiológicas ao longo do seu desenvolvimento e, como consequência, dentro deste grupo, um tipo de tratamento pode implicar respostas variadas em termos de segurança e efetividade (Tukayo et al., 2020; Gonçalves et al., 2017; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018; Allen et al., 2018; Barker, 2018; Batchelor & Marriott, 2015).

A atividade da CYP3A4 é baixa em recém-nascidos e aumenta nos primeiros 12 meses de vida. A glicuronidação, uma reação de fase II, também varia com a idade e é reduzida em neonatos. Portanto, a variação no metabolismo dos fármacos dentro dos diferentes grupos de idade destaca a importância de pesquisas científicas nessa área para subsidiar a prescrição racional em pediatria (Landwehr et al., 2019).

Ainda que seja complexa a realização de estudos nos pacientes pediátricos, sejam por questões éticas, econômicas ou técnicas, são necessários investimentos em produções acadêmicas e, dessa maneira, esse tema deve ser tratado com prioridade pelas políticas e programas de saúde públicos (Allen et al., 2018; García-López et al., 2016; Tukayo et al., 2020; Casañ et al., 2017; Gonçalves et al., 2017; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018; Gonçalves & Heineck, 2016; Pereira et al., 2016; Blanco-Reina et al., 2016).

Considerados como “órfãos terapêuticos”, a lacuna de estudos clínicos e a definição terapêutica fragilmente articulada com as evidências científicas, contribui para o uso *off label* de medicamentos, assim como pode resultar maior consumo de medicamentos não licenciados em pediatria (Shakeel et al., 2020; Dornelles et al., 2019; Casañ et al., 2017; Pereira et al., 2016; Corney et al., 2016; Allen et al., 2018; Gonçalves et al., 2017; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018).

O uso *off label* e a utilização de medicamentos não licenciados é frequente em pediatria e com riscos associados, uma vez que esses produtos não foram devidamente estudados, podem resultar maior frequência de eventos adversos na população (Aamir et al., 2018; García-López et al., 2016; Batchelor & Marriott, 2015).

O *Off label* é caracterizado pelo uso de medicamentos para idades, doses, frequências e formas de administração discordantes das indicadas pela literatura (Tukayo et al., 2020; Dornelles et al., 2019; Landwehr et al., 2019; García-López et al., 2016).

Os medicamentos não licenciados são aqueles originados de modificações nos produtos licenciados. Também entram nessa categoria os medicamentos sem autorização no órgão regulador para a venda, bem como os importados, os contraindicados e os que não têm informação para uso em determinado grupo de pacientes (Tukayo et al., 2020; Kouti et al., 2019; Landwehr et al., 2019; Gonçalves & Heineck, 2016; Pereira et al., 2016; Blanco-Reina et al., 2016; Gonçalves et al., 2017).

Geralmente a partir de 7 a 8 anos a criança começa a dominar a técnica de deglutição de medicamentos. Por essa e outras razões, a literatura aponta que crianças de 0 a 6 anos normalmente são aquelas que mais necessitam da farmacotécnica adaptativa (Batchelor & Marriott, 2015).

A farmacotécnica adaptativa é uma atividade de alta complexidade cuja responsabilidade é do farmacêutico hospitalar em trabalho colaborativo com os demais profissionais de saúde. Dessa forma, são indispensáveis recursos materiais, humanos e infraestrutura física para atender as boas práticas de manipulação. Também devem estar presentes nos serviços os procedimentos operacionais padrão (POP) sobre todas as etapas que estejam vinculadas ao processo de produção, controle e garantia da qualidade (Pereira et al., 2016; Gonçalves et al., 2017; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018).

Uma outra possibilidade a ser adotada pelo hospital é a terceirização dos serviços da farmacotécnica adaptativa (Pereira et al., 2016). Entretanto, no Brasil, é hegemônica a manipulação de medicamentos fora do ambiente da farmácia hospitalar, de modo que esse processo é usualmente realizado nos postos de enfermagem, que não dispõem de condições para o preparo seguro das novas formulações (Pereira et al., 2016; Gonçalves et al., 2017; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018; Gonçalves & Heineck, 2016).

Não há legislação específica no Brasil que oriente como deve ser o dimensionamento físico da farmacotécnica hospitalar. Devem ser seguidas as recomendações da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias (Brasil, 2007).

Considerando a relevância e a atualidade da problemática exposta, visando o aprofundamento do tema, este estudo objetivou recrutar os dados da literatura sobre: 1) a prevalência do uso de medicamentos não licenciados na população pediátrica atendida em

ambientes hospitalares, 2) os fármacos frequentemente consumidos como medicamentos não licenciados e 3) a caracterização das formas farmacêuticas produzidas.

2. Metodologia

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica. A coleta de artigos foi processada por meio da aplicação dos descritores: “medicamentos não licenciados/*unlicensed drugs*” e “pediatria/*pediatrics*”, com o operador booleano “*and*”, na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), no Pubmed e no Portal de Periódicos da Capes em setembro de 2020.

Para a seleção final dos trabalhos foram aplicados os critérios de inclusão: textos em formato de artigo científico, publicados entre 2015 e 2020, escritos em inglês, espanhol ou português. Foram excluídos os artigos de revisão de literatura e os estudos conduzidos em serviços de saúde não hospitalares (Corny et al., 2015; Gonçalves & Heineck, 2016).

3. Resultados e Discussão

A busca nos *sites* citados com a aplicação dos filtros “publicações dos últimos 5 anos” e “acesso livre ao texto” resultou 35 achados (Tabela 1), sendo que alguns estudos se repetiram entre as bases de dados pesquisadas.

Tabela 1. Números de artigos encontrados nas bases de dados.

Bases de dados	Resultados
Pubmed	26
Scielo	4
Portal de periódicos da Capes	1
Biblioteca virtual da saúde	4
Total	35

Fonte: Autoria própria.

Após a seleção dos estudos, segundo os critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a análise e a discussão dos dados oriundos de 10 artigos: Blanco-Reina et al. (2016), García-López et al. (2016); Pereira et al. (2016), Corny et al. (2016), Casañ et al. (2017), Aamir et al.

(2018), Kouti et al. (2019), Dornelles et al. (2019), Landwehr et al. (2019) e Tukayo et al. (2020).

A prescrição de medicamentos não licenciados é comum na população pediátrica hospitalizada em todo o mundo (Magalhães et al., 2015). Os estudos também apontam que a maioria dos medicamentos não licenciados são prescritos para os recém-nascidos, frequentemente para os nascidos pré-termo, isto é, aqueles que nasceram com menos de 37 semanas de idade gestacional (Shakeel et al., 2020; Kouti et al., 2019; Casañ et al., 2017; Gonçalves et al., 2017; Pereira et al., 2016; Souza et al., 2016; Corny et al., 2016; Magalhães et al., 2015). Contudo, devem ser considerados os riscos dessa prática para esse público, principalmente aqueles em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), que apresentam quadro de maior vulnerabilidade em função da polimedicação, das doenças graves em bebês prematuros, do baixo peso ao nascer, entre outros aspectos (Casañ et al., 2017).

Estima-se que a probabilidade de ocorrência de reações adversas aos medicamentos é duas vezes maior em neonatos, uma vez que seu corpo é imaturo fisiologicamente (Shakeel et al., 2020; Aamir et al., 2018). Assim, a administração de medicamentos não licenciados pode ser mais insegura nesse grupo se comparada a outros perfis de pacientes (Shakeel et al., 2020; Kouti et al., 2019).

Em relação a prevalência do uso de medicamentos não licenciados, as taxas variaram de 1,6 a 33,35% (tabela 2). Ou seja, em algumas investigações essa prática era comum e englobava um terço dos pacientes em internação, enquanto que em algumas localidades o uso de medicamentos não licenciados era fenômeno raro. Podem consistir algumas razões para essas diferenças: maior diversidade na oferta de medicamentos em alguns países, distintos perfis epidemiológicos e variações sazonais (García-lópez et al., 2016; Pereira et al., 2016).

Conforme os dados demonstrados na tabela 2, fica evidente que o uso de medicamentos não licenciados é relativo ao país analisado e, para exemplificar, basta observar a proximidade das taxas de prevalência entre os estudos conduzidos na Espanha (tabela 2) (Blanco-Reina et al., 2016; García-López et al., 2016; Casañ et al., 2017; Tukayo et al., 2020).

Segundo a literatura brasileira, são medicamentos frequentemente produzidos pela farmacotécnica hospitalar aplicada à pediatria: diuréticos, antimicrobianos, anti-hipertensivos (como a suspensão oral de captopril, por exemplo), analgésicos, anticonvulsivantes e sedativos (Dornelles et al., 2019; Kouti et al., 2019; Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018; Gonçalves et al., 2017). Comparando esses dados com os estudos de outros países, pode-se observar que alguns medicamentos não licenciados se repetem, como a espironolactona, a furosemida, a hidroclorotiazida, a cafeína, a morfina e o ácido fólico (Blanco-Reina et al.,

2016; García-López et al., 2016; Pereira et al., 2015; Casañ et al., 2017). Mas também são evidentes achados distintos em algumas localidades, incluindo a manipulação de associações de fármacos (tabela 2) (Tukayo et al., 2020).

Alguns medicamentos citados são classificados como de “alta vigilância” ou “potencialmente perigosos”. Recomenda-se a identificação diferenciada desses produtos, para que os profissionais de saúde tenham maior cautela no manejo e na administração dessas tecnologias (Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018).

Alguns estudos não informaram os medicamentos não licenciados mais consumidos, mas reportaram somente os mais utilizados em categoria *off label* (Corny et al., 2016; Aamir et al., 2018).

Nos estudos analisados foi majoritário o enquadramento como medicamentos não licenciados aqueles decorrentes da adaptação de produtos disponíveis no mercado farmacêutico (Corney et al., 2016; Landwehr et al., 2019).

Tabela 2. Síntese dos dados dos artigos analisados.

Autores e ano	Locais da pesquisa	Taxas de uso de medicamentos não licenciados	Fármacos prescritos
Blanco-Reina et al. (2016)	UTI neonatal e pediátrica Espanha	5%	Vitamina E, ácido fólico, nifedipina, cafeína, colírios de vancomicina, drotrecogina, amiodarona, enoxaparina
	UTI neonatal e pediátrica Canadá	8,3%	*
Corny et al. (2016)			
García-López et al. (2016)	UTI pediátrica Espanha	8,6%	Espironolactona, sildenafil, acetazolamida e hidroclorotiazida
	UTI-neonatal, obstetrícia, pediatria e emergência pediátrica Brasil	*	Ácido fólico, ácido folínico, ácido ursodesoxicólico, cafeína, captopril, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, pirimetamina, ranitidina, sildenafil, sulfadiazina, sulfato de zinco
Pereira et al. (2016)			
Casañ et al. (2017)	UTI neonatal Espanha	5,5%	Cafeína, hidrocortisona e morfina
	Berçário da pediatria Paquistão	33,35%	*
Aamir et al. (2018)			
Dornelles et al. (2019)	Unidade de internação pediátrica	28,3%	Dipirona, hidrato de cloral, metoclopramida, metronidazol e morfina

Kouti et al. (2019)	Brasil		
	UTI neonatal	1,9%	Furosemida e fenobarbital
Landwehr et al. (2019)	Irã		
	Hospital pediátrico	1,6%	Dexametasona e clorexidina
Tukayo et al. (2020)	Austrália		
	Enfermaria pediátrica	7,9%	Di-hidroartemisinina +piperquina, associação 1 (ambroxol+ guaifenesina+ clorfeniramina +vitamina C), primaquina, cefixima, ferro elementar, fenobarbital, associação 2 (ambroxol+dexametasona+salbutamol +pseudoefedrina), sucralfato, colistina e fluconazol
	Indonésia		

Legenda: *Dados não disponíveis. Fonte: Autoria própria.

Para a obtenção das preparações magistrais a primeira escolha é a manipulação a partir da substância ativa. No entanto, essas também podem ser obtidas por adaptação das formas farmacêuticas disponíveis (na maioria das vezes de uso adulto), sendo esse um processo comum e necessário em vários hospitais devida a escassez de formulações industrializadas voltadas ao uso pediátrico (Gonçalves et al., 2017; Batchelor & Marriott, 2015; Storpirtis et al., 2008). Nesse sentido, os profissionais de saúde, para obterem medicamentos nas concentrações e formas farmacêuticas apropriadas, adotam processos como fracionamento, clivagem/trituração de comprimidos, abertura de cápsulas e diluição de líquidos em concentrações elevadas (Storpirtis et al., 2008).

São fatores condicionantes de maior prevalência para a adaptação das formulações: necessidade de ofertar forma farmacêutica em dose menor, paciente com dificuldade de deglutição e nos casos de uso de sondas (Forough et al., 2018). Dessa maneira, as formas farmacêuticas ideais para uso pediátrico são as líquidas e, portanto, geralmente na farmacotécnica hospitalar voltada à pediatria são produzidas soluções, suspensões e xaropes (Nóbrega, Chagas & Magalhães, 2018). Além do mais, também constitui uma demanda a preparação de pomadas e colírios (Landwehr et al., 2019). Contudo, poucos estudos, dentro do universo pesquisado, reportaram as formas farmacêuticas que foram produzidas.

Para a prática da farmacotécnica hospitalar aplicada à pediatria é indispensável o conhecimento de tecnologia pelo farmacêutico. A administração do pó proveniente de trituração de comprimidos revestidos, sem considerar se o medicamento apresenta revestimento para retardar o local de absorção, para proteger da fotodegradação ou para o mascaramento das características organolépticas desagradáveis, pode repercutir em decréscimo da efetividade, da segurança, da estabilidade e da adesão ao tratamento (Storpirtis, 2008).

A manipulação a partir dos comprimidos para obtenção de formas farmacêuticas líquidas possuem algumas desvantagens pelos riscos de: perda de estabilidade da formulação, contaminação durante o preparo, incompatibilidades e interações entre os componentes que darão origem ao produto final, erros na dosagem, inefetividade do fármaco em solução aquosa, entre outros (Blanco-Reina et

al., 2016; García-López et al., 2016; Pereira et al., 2016; Corny et al., 2016; Casañ et al., 2017; Aamir et al., 2018; Kouti et al., 2019; Dornelles et al., 2019; Landwehr et al., 2019; Tukayo et al., 2020). Ademais, a adaptação de medicamentos que estavam contidos em ampolas de vidro pode ser perigosa pelo risco de migração, para o produto final, dos fragmentos provenientes do material de embalagem. Portanto, nesse caso, deve ser cogitada a possibilidade de filtração ou qualquer outro processo que objetive a retirada dos fragmentos de vidro que possam estar presentes na formulação.

Não obstante, as preparações magistrais também são opções vantajosas para a obtenção de medicamentos, pois permitem a flexibilidade na oferta das doses, a formulação de formas farmacêuticas que oferecem maior facilidade na administração, a oportunidade de aprimoramento das características organolépticas que facilita a adesão, entre outros fatores (Pereira et al., 2016).

Na dispersão de comprimidos ou pós de cápsulas em água, os fármacos solúveis podem ser usados na produção de soluções (Marinho e Cabral, 2014; Storpirtis et al., 2008). Para os fármacos insolúveis em água, são obtidas suspensões como formas farmacêuticas. Ambas permitem o fracionamento da dose com o uso da seringa. O preparo e a homogeneização devem ocorrer antes da administração (Storpirtis et al., 2008).

Embora não seja usual, em alguns casos são preparadas formas farmacêuticas sólidas de uso oral para crianças, especialmente as com idade próxima da adolescência. Nesse sentido, podem ser adotados o encapsulamento de pós advindos de outras cápsulas ou de comprimidos triturados. Constitui método viável para fármacos instáveis em meio aquoso (Storpirtis et al., 2008). Podem ser necessários diluentes como lactose ou amido de milho e deve-se ter cuidado com a homogeneidade e mistura dos pós. O tempo maior de preparo é uma desvantagem desse processo (Pereira et al., 2016; Storpirtis et al., 2008). Comprimidos mastigáveis de uso pediátrico também podem ser preparados na forma de suspensão ou solução nos casos em que a mastigação não é possível (Storpirtis et al., 2008; Dornelles et al., 2019; Landwehr et al., 2019; Tukayo et al., 2020).

Além dos fármacos e excipientes que estão contidos nos medicamentos que passarão pelo processo de reformulação, também são adicionados novos excipientes que devem ter bons parâmetros de funcionalidade, segurança e qualidade. Ainda que os excipientes sejam farmacologicamente inertes, esses não estão isentos de provocar riscos aos pacientes (Goes et al., 2019; O'Brien et al., 2019). Embora a maioria dos estudos cite os riscos do uso de medicamentos não licenciados na pediatria, poucos abordaram os perigos da escolha inapropriada de excipientes para a nova formulação. Não obstante, é importante destacar que certos excipientes devem ser evitados na preparação de medicamentos para crianças, pois podem provocar prejuízo no desenvolvimento de órgãos e sistemas, como, por exemplo, o etanol, o propilenoglicol, o álcool benzílico e os parabenos (Batchelor & Marriott, 2015; O'Brien et al., 2019).

O cuidado farmacêutico ao paciente pediátrico deve estar articulado com a farmacotécnica hospitalar, de modo que sejam prevenidos os erros de medicação, além de evitar que haja a preparação de medicamentos sem a real necessidade (Storpirtis et al., 2008).

Além disso, os farmacêuticos clínicos podem investigar se os pacientes possuem alguma alergia aos excipientes que poderão estar presentes nas fórmulas, podem auxiliar na identificação dos casos que estão associados às dificuldades de deglutição e/ou que requerem uso de sondas (Mukattash et al, 2018; Storpirtis et al., 2008).

4. Considerações Finais

Ainda que o uso de medicamentos não licenciados em pediatria constitua um tema abordado pela literatura há alguns anos, os estudos publicados na contemporaneidade revelam a permanência dessa prática na assistência à saúde, revelando a necessidade de pesquisas na área de desenvolvimento e produção de medicamentos para os públicos neonatais e pediátricos.

Também é importante destacar que a farmacotécnica hospitalar é uma atividade fundamental para a oferta e o uso racional de medicamentos para neonatos e crianças. Logo, o seu funcionamento deve contar com apoio tecnológico e com profissionais especializados, pois na falta desses recursos, a preparação de medicamentos se dará fora do contexto das boas práticas de fabricação e manipulação, o que pode acarretar decréscimo da efetividade, da segurança e da qualidade dos produtos farmacêuticos ofertados.

Referências

- Aamir, M., Khan, J. A., Shakeel, F., Shareef, R., & Shah, N. (2018). Drug utilization in neonatal setting of Pakistan: focus on unlicensed and off label drug prescribing. *BMC pediatrics*, 18(1), 242-250. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1211-y>
- Allen, H. C., Garbe, M. C., Lees, J., Aziz, N., Chaaban, H., Miller, J. L., Johnson, P., & DeLeon, S. (2018). Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 111(8), 776–783.
- Barker, C., Standing, J. F., Kelly, L. E., Hanly Faught, L., Needham, A. C., Rieder, M. J., de Wildt, S. N., & Offringa, M. (2018). Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research. *Archives of disease in childhood*, 103(7), 695–702. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314506>

Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British journal of clinical pharmacology*, 79(3), 395–404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>

Blanco-Reina, E., Medina-Claros, A. F., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E. I., & Ruiz-Extremera, Á. (2016). Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva*, 40(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.007>

Brasil. (2007). RDC 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos. Recuperado de: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html

Casañ, A., Cabezuelo, E. V., Garrido-Corro, B., Murie, B. C., Álvarez, P. B., Rubia Nieto, M. J. & Amelia, M. (2017). Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española. *Farmacia Hospitalaria*, 41(3), 371-381. <http://dx.doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10691>.

Corny, J., Bailey, B., Lebel, D., & Bussières, J. F. (2016). Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. *Paediatrics & child health*, 21(2), 83–87. <https://doi.org/10.1093/pch/21.2.83>

Corny, J., Lebel, D., Bailey, B., & Bussières, J. F. (2015). Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*, 20(4), 316–328. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.4.316>

Dornelles, A. D., Calegari, L. H., de Souza, L., Ebone, P., Tonelli, T. S., & Carvalho, C. G. (2019). The Unlicensed and Off-label Prescription of Medications in General Paediatric Ward: An Observational Study. *Current pediatric reviews*, 15(1), 62–66. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181113101506>

Forough, A. S., Lau, E. T., Steadman, K. J., Cichero, J. A., Kyle, G. J., Serrano Santos, J. M., & Nissen, L. M. (2018). A spoonful of sugar helps the medicine go down? A review of

strategies for making pills easier to swallow. *Patient preference and adherence*, 12, 1337–1346. <https://doi.org/10.2147/PPA.S164406>

García-López, I., Fuentes-Ríos, J. E., Manrique-Rodríguez, S. & Fernández-Llamazares, C. M. (2017). Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anales de Pediatría*, 86(1), 28-36. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.026

Goes, Janaina da Silva, Freire, Fátima Duarte, Moura, Túlio Flávio Accioly de Lima e, Aragão, Cícero Flávio Soares, & Raffin, Fernanda Nervo. (2019). Preformulation of a liquid dosage formulation of captopril for pediatric use: drug-excipient compatibility and stability studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, e18015. [.https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000218015](https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000218015)

Gonçalves, M G., & Heineck, I. (2016). Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. *Revista Paulista de Pediatria*, 34(1), 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>

Gonçalves, A. C. S., Reis, A. M. M., Marçal, A. C. G., & Bouzada, M. C. F. (2017). Use of unlicensed and off-label drugs in neonates in a Brazilian university hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(3), e00252. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300252>

Kouti, L., Aletayeb, M., Aletayeb, S., Hardani, A. K., & Eslami, K. (2019). Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran. *BMC pediatrics*, 19(1), 3. DOI: 10.1186/s12887-018-1370-x

Landwehr, C., Richardson, J., Bint, L., Parsons, R., Sunderland, B., & Czarniak, P. (2019). Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia. *PloS one*, 14(1), e0210237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210237>

Magalhães, J., Rodrigues, A. T., Roque, F., Figueiras, A., Falcão, A., & Herdeiro, M. T. (2015). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic

review. *European journal of clinical pharmacology*, 71(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>

Marinho, R. N., & Cabral, C. H. K. (2014). Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 5(3), 12-17.

Mukattash, T. L., Jarab, A. S., Abu-Farha, R. K., Alefishat, E., & McElnay, J. C. (2018). Pharmaceutical Care in Children: Self-reported knowledge, attitudes and competency of final-year pharmacy students in Jordan. *Sultan Qaboos University medical journal*, 18(4), e468–e475. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.04.007>

Nóbrega, E. P., Chagas, S. O., & Magalhães, I. R. S. (2018). Avaliação da adaptação de formas farmacêuticas em um hospital pediátrico de Manaus. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 9(1), 1-5. Doi:10.30968/rbfhss.2018.091.005

O'Brien, F., Clapham, D., Krysiak, K., Batchelor, H., Field, P., Caivano, G., Pertile, M., Nunn, A., & Tuleu, C. (2019). Making Medicines Baby Size: The Challenges in Bridging the Formulation Gap in Neonatal Medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2688. <https://doi.org/10.3390/ijms20112688>

Pereira, A. C. S., Miranda, E. S., Castilho, S. R., Futuro, D. O., Teixeira, L. A., & Paula, G. R. (2016). Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizados. *Revista Paulista de Pediatria*, 34(4), 403-407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.02.012>

Shakeel, S., Iffat, W., Nesar, S., Zaidi, H., & Jamshed, S. (2020). Exploratory Findings of Prescribing Unlicensed and Off-Label Medicines Among Children and Neonates. *Integrated pharmacy research & practice*, 9, 33–39. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S231134>

Souza, A. S., Jr, Dos Santos, D. B., Rey, L. C., Medeiros, M. G., Vieira, M. G., & Coelho, H. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC pediatrics*, 16, 13. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8>

Storpirtis, S., Mori, A. L. P. M., Yochyi, A., Ribeiro, E., Porta, V. (2008). *Ciências Farmacêuticas. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Tukayo, B., Sunderland, B., Parsons, R., & Czarniak, P. (2020). High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug.-Oct. 2014. *PloS one*, 15(1), e0227687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227687>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Débora Santos Lula Barros – 100%