

# **USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA: ABORDAGEM DOS PRINCIPAIS ASPECTOS**

**SANTOS, José Renato de Jesus dos; SOUSA, Lindimara Ramos de**  
renatofarm21@hotmail.com  
Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** A maioria dos tratamentos realizados em crianças é baseada em estudos da população adulta, o que pode constituir uma comparação e extrapolação de dados errônea, já que estas duas populações apresentam perfis totalmente diferentes, ou seja, diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas importantes. Somente um terço dos medicamentos usados na pediatria tem informações apropriadas e tem sido estudado adequadamente. Este estudo trata-se de uma revisão da literatura, com análise crítica de artigos das principais bases de dados de pesquisa, tendo como objetivo dissertar sobre o uso off label de medicamentos na pediatria, explanando a questão ética e a falta de evidências científica e estudos clínicos, citando potenciais riscos e benefícios.

**Palavras-chave:** *Uso off label. Pediatria. Segurança de medicamentos. Estudos clínicos.*

**Abstract:** Most of the treatments performed on children are based on studies of the adult population, which may constitute an erroneous comparison and stratification of data, since these two populations present totally different profiles, that is, important pharmacokinetic and pharmacodynamic differences. Only one-third of the medications used in pediatrics has appropriate information and has been studied properly. This study is a review of the literature, with a critical analysis of articles from the main research databases, aiming to discuss the off-label use of medicines in pediatrics, explaining the ethical question and the lack of scientific evidence, citing potential risks and benefits.

**Keywords:** *Off label use. Pediatrics. Drug safety. Clinical studies.*

## **1 INTRODUÇÃO**

Torna-se importante conhecer que existem duas terminologias que podem causar certa confusão, onde uma se refere aos “medicamentos não licenciados”, que são aqueles que não possuem registro junto ao órgão regulador ou que foram manufacturados ou modificados em hospital, como exemplo, a furosemida suspensão, obtida a partir do comprimido, devido a esta formulação não está disponível no mercado e a outra é “uso off label” de medicamentos (FERREIRA et al., 2011).

Uso off label é definido como aquele em que sua utilização está fora das indicações autorizadas pelo órgão regulatório de um país, no caso do Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não existindo bases científicas adequadas, onde seu uso é diferente da indicação que consta na bula, podendo também estar relacionado com a faixa etária, via de administração, dose e frequência de uso diferente do que consta nesta (PAULA et al., 2010, ANVISA 2017).

Ainda, segundo a ANVISA (2017) o uso off label é feito por conta e risco do médico que prescreve, podendo futuramente caracterizar um erro médico, entretanto, na maioria das vezes é um uso essencialmente correto, porém não aprovado ainda e que há casos em que

nunca será aprovado, como por exemplo, em doenças raras, cujo tratamento só é respaldado por série de casos.

Em relação a este tipo de prescrição na pediatria são baseados em extrapolação de dados obtidos em adultos, além das experiências acumuladas, não preconizando, muitas das vezes, as diferenças fisiológicas e farmacocinéticas entre estes dois tipos de população, e com isto, aumentando o risco de eficácia não comprovada e reações adversas, ou seja, seguem os mesmos critérios para adultos, porém com muito menos evidências para garantir riscos e benefícios (SILVA, 2011; CARVALHO et al., 2003; FERREIRA et al., 2011).

Ao vermos uma prescrição de uma formulação pediátrica, estima-se que a mesma aproxima-se de uma prescrição precisa, segura e eficaz, porém, isso se torna difícil, pois tendo em vista a falta de evidências científicas e a questão ética envolvendo a população pediátrica, o cumprimento dessas determinações fica comprometido (CARVALHO et al., 2003; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017).

Diante do exposto, este artigo apresenta uma abordagem sistêmica e literária sobre o uso de medicamentos *off label* em pediatria, com diversos tipos de abordagens, analisando as questões de segurança, ética, estudos clínicos, prevalência das prescrições e potenciais riscos e benefícios.

## **2 A SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA**

Diariamente a população pediátrica recebe tratamentos com medicamentos considerados “não apropriados”, muitas vezes com potenciais benéficos, trazendo assim, descobertas importantes, porém, outras muitas das vezes podem causar riscos (FERREIRA et al., 2012).

Partindo do princípio que a população pediátrica é diversificada e compreende desde neonatos pré-termo até adolescentes, fica claro que os parâmetros farmacocinéticos mudam de acordo com as fases de desenvolvimento, o que pode variar as doses dos medicamentos, sendo necessário cálculos de doses de acordo com idade, peso ou área de superfície corporal, ou seja, dose individualizada (BRASIL, 2017).

As informações mais confiáveis sobre a posologia pediátrica são as que estão baseadas em estudos randomizados e controlados (qualidade de evidência I), pois apenas algumas classes terapêuticas foram submetidas a testes clínicos e de forma geral, as vacinas (FERREIRA, 2011).

Para Veiga et al. (2004), somente um terço dos medicamentos utilizados na pediatria tem informações apropriadas e tem sido estudado adequadamente sobre o seu uso em crianças. Estudos demonstram que estes tratamentos são realizados a partir das bases científicas de estudos realizados em adultos, o que constitui uma comparação e extrapolação de dados errônea, já que não podemos tratar crianças como “adultos pequenos” e que a falta de evidência científica podem não garantir riscos e benefícios (SILVA, 2007).

Na prática clínica, para se obter uma prescrição racional, a mesma empregar uma dose eficaz (capaz de gerar o efeito farmacológico) e com segurança (mínimos efeitos tóxicos), desta forma, é fundamental considerar as diferenças fisiológicas nas diversas fases de desenvolvimento da criança e também a própria farmacocinética do fármaco (LIBERATO et al., 2008).

Para uma prescrição segura, temos que considerar a posologia, farmacoterapia adequada, duração de tratamento e umas das mais importantes: a probabilidade de reação adversa, onde se estima que 23% a 60% das fórmulas utilizadas são responsáveis por reações adversas em crianças (Ferreira et al., 2012).

Quando nos deparamos com uma prescrição de uma formulação pediátrica, estima-se que a mesma se aproxima de uma prescrição precisa, segura e eficaz (LIBERATO et al., 2008), o que se é bem difícil, tendo em vista que faltam evidências científicas e a questão ética dificulta o cumprimento dessas determinações (CARVALHO et. al., 2003; CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA, 2017).

## **2.1 Questões éticas e os estudos clínicos em crianças**

Quando ouvimos falar em pesquisa clínica em humanos, nota-se que a maioria está relacionada aos estudos realizados em adultos, resguardando as crianças, o que implica em privá-las dos possíveis benefícios com este estudo, além de um retrocesso nos andamentos das descobertas da ciência e tecnologia, entretanto, temos outro dilema que envolve a “proteção” destes, já que é presumido que não estão aptos para dar seu consentimento, não tendo autonomia para optar sobre a realização dos estudos clínicos (KIPPER, 2016), desta forma, a vigilância de medicamentos pós-comercialização, pode auxiliar na verificação e documentação sobre o aparecimento de reações adversas - RAM (VEIGA, 2004).

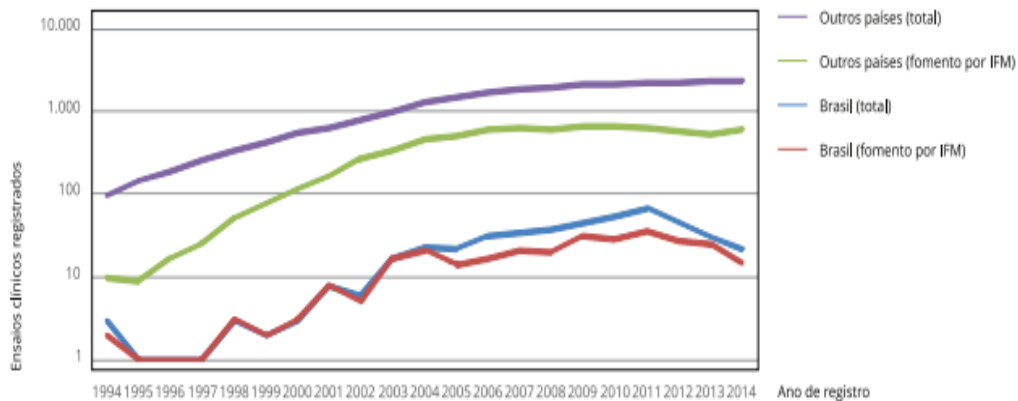
As crianças não são envolvidas nos ensaios clínicos, os quais antecedem a fase de pré-comercialização, em razão de questões éticas, legais, científicas, práticas e econômicas, o que implica na limitação de informações sobre o uso do medicamento nesta população (VEIGA, 2004). Devido à vulnerabilidade intrínseca, o público pediátrico, encaixou-se em um grupo populacional excluído das pesquisas, levantando questões éticas em relação a sua participação nesses estudos (BRASIL, 2017).

No que dizem respeito às formulações pediátricas, os principais fatores que desestimulam a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para crianças, contemplam: o número pequeno de sujeitos disponíveis para participar destas pesquisas; os elevados custos marginais; o mercado reduzido; e a complexidade ética desses estudos (VIEIRA, 2017).

Nos Estados Unidos, o Food and Drug Administration (FDA), autoridade sanitária do país, vem desde a década de 90 motivando economicamente a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos adequados para uso pediátrico e a European Medicines Agency (EMA), agência da União Europeia, firmou um conjunto de medidas em 2007, instituindo uma regulação específica para o registro de medicamentos, além do incentivo à pesquisa e desenvolvimento de fármacos indicado para uso em crianças (COSTA et al., 2009).

Um estudo realizado por Vieira e seus colaboradores (2017), fez o levantamento dos ensaios clínicos envolvendo crianças e adolescentes brasileiros a partir de base de dados do Clinical Trials e do Registro Brasileiro de ensaios clínicos (ReBEC), no período de 1994 a 2014, sendo que somente 462 ensaios clínicos envolveram este público. Este estudo evidenciou que o registro de ensaios clínicos contemplando esta população, aumentou 23 vezes e que no período de 2011 – 2013, o número de ensaios clínicos padronizados por multinacionais caiu 16% e no Brasil, sofreu marcante queda entre 2011 – 2014. Ainda, concluiu que em um mercado dominado há mais de 40 anos por multinacionais, o país apresentou baixo esforço em pesquisas para o desenvolvimento de medicamentos. Estes dados podem ser analisados conforme Fig. 1.

**Figura 1.** Distribuição gráfica dos ensaios clínicos envolvendo crianças de 1994 -2014



Nota: formato por **IFM**: quantidade referente aos ensaios clínicos registrados que foram patrocinados por Indústrias Farmacêuticas Multinacionais. Escala logarítmica

Fonte: Clinical Trials e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (1994-2014) apud VIEIRA et al., (2017).

Mesmo diante de importantes regulamentações sobre a ética em pesquisa, ainda sim se faz necessário à elaboração de documentos adicionais para compor a participação de crianças em pesquisas, evitando assim, a participação desnecessária destas e qualificando os dados coletados pelos pesquisadores (BRASIL, 2017).

## 2.2 As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas nas crianças

Quando comparamos crianças com adultos, temos que refletir sobre as diferenças quanto à farmacocinética e farmacodinâmica, além da própria fisiologia da população pediátrica e a farmacologia dos fármacos (FERREIRA et al, 2011; SILVA, 2011).

Em relação à farmacodinâmica comparando adultos e crianças, não há exatidão nas diferenças, o que pode ocorrer é que conforme a velocidade do crescimento e desenvolvimento da criança, esta pode estar mais predisposta a certos medicamentos, como por exemplo, o efeito nocivo das tetraciclina na formação dentária (LIBERATO et al., 2008).

Nos casos de crianças recém-nascidas, a farmacodinâmica pode sofrer influências devido ao fato do corpo não está completamente formado e também irregularidades nos fatores farmacocinéticos: absorção, distribuição, biotransformação e excreção (FERREIRA, 2012).

A absorção de um fármaco constitui o seu deslocamento do local de administração até o local de ação, sendo sua eficácia relacionada com a via de administração. Em crianças deve-se levar em consideração fatores como: pH gástrico, trânsito intestinal e o esvaziamento gástrico, já que a via oral é mais utilizada. Em relação ao pH, este sofre alterações desde o nascimento até o décimo dia de vida, que é quando o pH volta a ser neutro (CASTILHO et al., 2016). As doses usuais de medicamentos em recém - nascidos, podem se tornar tóxicas, devido ao peristaltismo lento e irregular, o que acarreta maior do tempo de absorção. De contrapartida, absorção de fármacos que utilizam a hidrólise e solubilização intraluminal, é diminuída pela deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas, porém, essas funções são desenvolvidas no período pós-natal, rapidamente (LIBERATO et al., 2008).

Já os fatores cruciais para a distribuição envolvem a composição corpórea e a idade

(LIBERATO et al., 2008), onde a quantidade de água corpórea varia do recém – nascido para o adulto, sendo respectivamente, 70 a 75% e 50% a 60%. O que também difere é a gordura corporal, sendo que nos recém – nascidos chegam a 1% e adultos 15%, o que implica na concentração dos fármacos tanto nos receptores hidrossolúveis como lipossolúveis, onde nesta faixa etária o volume de distribuição de fármacos solúveis em água é elevada (CASTILHO, et al., 2016).

Conforme a idade da criança, e o tipo de fármaco, estes podem interferir na biotransformação, eliminação e na meia vida do fármaco, causando um aumento de até 3 vezes maior em recém – nascidos, que é o que ocorre com a fenitoína, analgésicos, glicosídeos cardíacos e barbitúricos. A eliminação dos metabólitos das drogas ocorre a partir de secreções, fluxo sanguíneo, proteínas plasmáticas e filtração glomerular renal (FGR), aonde crianças com idade inferior a 2 anos sofrem alteração nesses fatores (BERLIN, 2017).

### **3 PREVALÊNCIA DOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS NA PEDIATRIA**

Um estudo publicado por Ferreira e colaboradores (2012) envolvendo pacientes internados entre maio de 2008 a janeiro de 2009, em um hospital de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, analisou 1054 itens de prescrição de 73 pacientes, com idades entre 0 – 16 anos, e constatou que 23,4% foram prescritos de modo off label. Destacam-se como fármacos mais prescritos os antibacterianos de uso sistêmico, analgésicos, psicolépticos e antiasmáticos.

Outro estudo de Gonçalves & Heineck (2016), o qual foi realizado no período de agosto a dezembro 2012, avaliou as prescrições pediátricas em dois postos de saúde do Município de Viamão, no Rio Grande do Sul, Brasil.

Foi constatado que nesse período houve prescrições de 731 medicamentos, onde 232 (31,7%) eram de uso off label, destes, 32,3 % correspondiam a fármacos anti-histamínicos (loratadina, dexclorfeniramina) e 31,5% antiasmáticos (salbutamol, fenoterol, beclometasona, budesonida). Ainda sobre o total do uso off label, foi possível classificar em relação à frequência e tipo, onde: uso off label dose correspondia 38,8% (sendo 93,3% sobredose e 6,7% subdose), idade (31,5%), frequência de administração 29,3%. Estes autores destacam que o Salbutamol foi prescrito com doses acima do recomendado e a loratadina e dexclorfeniramina prescritos para crianças de 0 - 2 anos, idade em que estes fármacos não são recomendados (GONÇALVES & HEINECK, 2016).

### **4 O FARMACÊUTICO E A PEDIATRIA**

De acordo com Silva (2011), o cuidado farmacêutico na pediatria, pode promover diminuição de reações adversas, um aumento na adesão ao tratamento, além da diminuição de erros de medicação e no uso racional de medicamentos, o que implica em uma melhor utilização dos recursos financeiros, contribuindo assim, de forma positiva para o tratamento. Um estudo realizado concluiu que 81% dos casos relacionados com erros de medicação em crianças internadas, poderiam ser evitadas se o farmacêutico integrasse a equipe multidisciplinar (BELELA, 2011).

É importante ressaltar que o farmacêutico encontra dificuldades no cuidado de pacientes pediátricos, as quais estão atreladas à falta de estudos direcionados a esta população, porém, de contrapartida, ele pode contribuir nas pesquisas com novos medicamentos, além de publicação de relatos, descrevendo as interações e reações adversas (CASTILHO, 2016).

Outro fator importante é a formação, ou seja, grande parte dos farmacêuticos que desenvolvem a atenção farmacêutica na pediatria não teve formação específica, obtendo

conhecimentos com a vivência prática, pois não há formação específica focada na pediatria, apenas em farmácia clínica e hospitalar (CASTILHO et al., 2016).

Segundo BRASIL (2017), como estratégias a serem adotadas para cuidar da população pediátrica, deve-se estimular e promover a presença do farmacêutico clínico na rotina de unidades de assistência deste público, para tanto deve receber capacitação em pediatria, assim, poderá ser inserido em equipe multidisciplinar a fim de que as atividades de avaliação, acompanhamento farmacoterapêutico e o cuidado farmacêutico possam ser executadas.

## 5 CONCLUSÃO

O uso *off label* de medicamentos, implica em uma prática recorrente na pediatria, a qual se justifica pela falta de estudos nesta população, além de formulações adequadas, baseando-se em extrapolação de dados da população adulta. Os riscos e benefícios ainda não estão bem definidos, desta forma, podem-se ter bons resultados no tratamento como também reações adversas importantes e severas.

Apesar dos profissionais terem dificuldades em tratar os pacientes pediátricos, incluindo o farmacêutico, devido à falta destes estudos, estes podem contribuir publicando relatos das reações adversas e interações ocorridas, afim de, apontar quais medicamentos são mais suscetíveis às estas reações, pois mesmo a prática de prescrição *off label* não sendo proibida, esta deve ser feita com segurança.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Uso Off Label 2017. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2863214&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=219201&\\_101\\_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true)>. Acesso em: 01 nov. 2017.
- BELELA, A. S. C. et al. Erros de medicação em Pediatria. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, n. 64 (3), p. 563 -569, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v64n3/v64n3a22.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2017.
- BERLIN, M. C. et al. Farmacocinética em crianças. **Manual MSD**, Merck Sharp & Dohme Corp, Kenilworth, NJ, EUA, 2017. Disponível em: <<http://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/princ%C3%ADpios-do-tratamento-medicamentoso-em-crian%C3%A7as/farmacocin%C3%A9tica-em-crian%C3%A7as>>. Acesso em: 25 nov. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil : recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças , Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia\\_farmaceutica\\_pediatria\\_brasil\\_recomendacoes.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf). Acesso em: 01 nov. 2017.
- CARVALHO, P. R.A. et al. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças”

em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.5, 2003. Disponível em:

<file:///C:/Documents%20and%20Settings/sms/Meus%20documentos/Downloads/artigo%20tcc%20(1).pdf>. Acesso em: 25 jun. 2017.

CASTILHO, G. B et al. Os desafios da atenção farmacêutica na pediatria. **Revista Saberes da FAPAN**, v. 3, n. 1, p. 26 – 38, jul./dez. 2016. Disponível em:

<file:///C:/Documents%20and%20Settings/sms/Meus%20documentos/Downloads/4%20-%20Artigo%203.pdf>. Acesso em: 20 out. 2017.

COSTA, P. Q. et al. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de Pediatr.**, Rio de Janeiro, n. 85(3), p. 229-235, 2009. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572009000300008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572009000300008)>. Acesso em: 25 jun. 2017.

GONÇALVES, G. M.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil.

**Rev. Paul. Pediatr.**, 34 (1), p. 11-17, 2016. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0103058215001124>>. Acesso em: 02 nov. 2017.

FERREIRA, L.A. et al. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, p. 114 – 126, 2011. Disponível em:

<file:///C:/Documents%20and%20Settings/sms/Meus%20documentos/Downloads/15807-64079-1-PB.pdf>. Acesso em: 20 out. 2017.

FERREIRA, L. A. et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 58 (2), p. 82-87, 2012. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n1/v58n1a19.pdf> >.

Acesso em: 19 nov. 2017.

KIPPER, D. J. Ética em pesquisas com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. **Rev. Bioética**, 24 (1), p. 37-48, 2016. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/bioet/v24n1/1983-8034-bioet-24-1-0037.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

LIBERATO, E. et al. Fármacos em crianças. **In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006.** Disponível em:

<[http://www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/12945/1/CAPITULO\\_FarmacosCrian%C3%A7as.pdf](http://www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/12945/1/CAPITULO_FarmacosCrian%C3%A7as.pdf)>. Acesso em: 20 ago. 2017.

PAULA, C.S et al. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, n. 32 (2), p.217-223, 2011. Disponível em:<

<file:///C:/Documents%20and%20Settings/sms/Meus%20documentos/Downloads/1214-7720-1-PB%20TRABALHO%20TCC%202017%20(1).pdf>. Acesso em: 25 out. 2017.

SILVA, E.V. Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios. **Boletim Farmacoterapêutico**, n. 06, p. 1-6, 2007. Disponível em:

<[http://www.cff.org.br/userfiles/file/99%20a%20104%20farmacoterapeutica\\_revisado2.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/99%20a%20104%20farmacoterapeutica_revisado2.pdf)>. Acesso em: 22 ago. 2017.

SILVA, L. I. M. M. et al. O cuidado farmacêutico em pediatria. **Rev. Saúde Criança e Adolesc.**, 3 (1), p. 66-69, jan./jun. 2011. Disponível em:  
<[http://www.hias.ce.gov.br/phocadownload/S4-4\\_O\\_CUIDADO\\_FARMACEUTICO\\_EM\\_PEDIATRIA\\_2.pdf](http://www.hias.ce.gov.br/phocadownload/S4-4_O_CUIDADO_FARMACEUTICO_EM_PEDIATRIA_2.pdf)>. Acesso 04 nov. 2017

VEIGA, R.P. et al. Reação adversa em medicamentos em pediatria: casos relatados ao programa de farmacovigilância do hospital de clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA**, v. 24 (2/3), 2004. Disponível em:  
<<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164289/000504188.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 out. 2017.

VIEIRA, J. M. L. et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cad. Saúde Pública**, 35 (5), 2017. Disponível em:  
<<file:///C:/Documents%20and%20Settings/sms/Meus%20documentos/Downloads/perfil%20dos%20ensaios%20clnicos%20envolvendo%20crian%C3%A7as%20brasileiras.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2017.