Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(2):217-223
ISSN 1808-4532

Uso *off label* de medicamentos em crianças e adolescentes

Paula, C.S.[1*]; Souza, M.N.[1]; Miguel, M.D.[1]; Miguel, O.G.[1]

[1]Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Recebido 09/05/2010 / Aceito 03/12/2010

RESUMO

De acordo com a definição de uso *off label* (ou seja, quando um medicamento é indicado ao paciente de maneira diferente daquela que foi autorizada pelo órgão regulatório em um país), o objetivo deste estudo foi identificar a presença desse tipo de prescrição, diferente da recomendação aprovada pela FDA e ANVISA, para crianças e adolescentes do nascimento até 18 anos. Para isso, foram analisadas as solicitações de medicamentos feitas por ordem judicial ao CEMEPAR/ SESA-PR (Centro de Medicamentos do Paraná / Secretaria de Saúde do Paraná) no ano de 2008. Foram impetradas 934 solicitações, sendo que, destas, 142 (15,20%) tinham indicação diferente da recomendada quando comparadas com informações da FDA, além de outras 112 (12%) quando comparadas com informações da ANVISA. Das prescrições analisadas, 22,54% estavam relacionadas à faixa etária diferente da recomendada de acordo com a FDA e 26,79% de acordo com a ANVISA. Considerando-se a importância do tema para a saúde pública, ressalta-se a necessidade da divulgação de informações e regulamentações sobre o assunto no Brasil.

Palavras-chave: ANVISA.Bula.Segurança. Crianças.

INTRODUÇÃO

O uso *off label* é definido como a indicação de medicamento de maneira distinta daquela autorizada pelo órgão regulatório de medicamentos em um país e para as quais, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não existem bases científicas adequadas (Anvisa, 2005). O medicamento é utilizado para uma indicação terapêutica não descrita no rótulo ou bula, podendo também estar relacionado ao uso em uma faixa etária diferente da que consta nesta, além de outra via de administração, dose e frequência de uso (Wannmacher, 2007; Kairuz et al., 2007; Gazarian, 2007), sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) inclui também contraindicações (Gazarian, 2007; WHO, 2007).

Alguns autores, como Stafford (2008), no seu aspecto prático, concluem que se trata de um uso não avaliado formalmente, sem evidências científicas, pois aquelas obtidas para uma determinada situação clínica podem não ser aplicadas a outras (Stafford, 2008). No Brasil, a ANVISA esclarece que cada medicamento registrado recebe aprovações de uso que são as respaldadas pela Agência. Apesar disso, reconhece que, uma vez comercializado o medicamento enquanto as novas indicações não são aprovadas, é possível que um médico já queira prescrevê-lo para uma condição patológica ainda não aprovada. Nesse contexto, não se trata de um uso incorreto, mas apenas ainda não aprovado (Anvisa, 2005).

Grande parte dos medicamentos comercializados atualmente não foi testada em crianças, sendo apenas aprovada para uso em adultos. A falta de interesse em pesquisas nessa faixa etária ocorre por vários fatores, dentre eles o baixo retorno financeiro para a indústria farmacêutica, preocupações com a realização de ensaios clínicos nessa população vulnerável e por questões éticas (Liberato et al., 2008; Duarte & Fonseca, 2008). Quando o medicamento é prescrito para uma faixa etária diferente da aprovada, o médico geralmente extrapola, indicando a dose recomendada a pacientes adultos para os pediátricos com base na proporcionalidade de peso. De acordo com informações contidas no Formulário Terapêutico Nacional, a simples extrapolação de doses, levando em conta somente o peso corporal, não garante segurança e eficácia do tratamento, podendo levar a graves consequências. Existem diferenças na farmacocinética e as diferenças farmacodinâmicas entre crianças e adultos ainda não foram exploradas de modo detalhado, sendo maiores quanto menor a idade da criança. Normalmente, os médicos definem os tratamentos com base na sua experiência clínica, decidindo, através disso, sobre indicações, doses e formulações a serem prescritas aos pacientes (Liberato et al., 2008; Duarte & Fonseca, 2008). Além disso, existe a falta de formulação e concentração adequadas, pois

Autor correspondente: Cristiane da Silva Paula - Rua Itupava, 1235 - Juvevê - Curitiba - PR - CEP.80040-134 - Brasil - telefone: 41-3363-0234 e-mail: crisspaula@onda.com.br

muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis em formas farmacêuticas sólidas, formuladas para adultos. O uso de comprimidos ou cápsulas para o preparo de formulações líquidas, adequadas para a pediatria, é um risco na ausência de informações sobre a estabilidade físico-química, microbiológica e biodisponibilidade, além de poder originar erros de medicação, uma das principais causas de eventos adversos e intoxicações (Da Costa, 2009).

Diante de todos os aspectos apontados, o uso do medicamento em crianças de forma *off label* pode ser pouco seguro quando não existem evidências que deem suporte à indicação. Por outro lado, os médicos são confrontados com os dilemas de prescreverem medicamentos para crianças sem informações sobre sua segurança e eficácia ou deixarem seus pacientes sem terapêutica, que é, muitas vezes, imprescindível (Duarte & Fonseca, 2008). A liberdade de prescrição médica, bem como a opção pelo uso *off label*, pode conduzir a vantagens importantes, como permitir inovação na prática clínica (particularmente quando o tratamento aprovado não foi eficaz), fornecer aos pacientes e médicos acesso precoce a medicamentos potencialmente valiosos e permitir aos médicos a adoção de novas práticas baseadas em evidências emergentes e, em alguns casos, pode ser a única opção disponível para certas condições. Ao mesmo tempo, essa liberdade possui algumas desvantagens, como a falta de avaliação completa sobre segurança e eficácia para determinada condição clínica e os altos custos, além de não incentivar a realização de estudos mais rigorosos pelo fabricante (Stafford, 2008) e expor o paciente aos riscos de eventos adversos.

No Paraná (Brasil), a Secretaria de Estado da Saúde (SESA) é um órgão da administração direta do Governo que gerencia o SUS. O Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) é uma unidade subordinada à SESA/PR, responsável pela implementação da Política de Assistência Farmacêutica no Estado. Tem como função garantir à população o fornecimento de medicamentos dos programas oferecidos pelo Ministério da Saúde (MS) e pela SESA/PR (SESA-PR, 2008). Todas as ações judiciais para fornecimento de medicamento direcionadas ao estado são enviadas ao CEMEPAR para cumprimento das mesmas.

O objetivo do presente estudo foi identificar a presença de prescrição para uma faixa etária diferente da recomendada, de acordo com aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*) e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), nas solicitações de medicamentos realizadas por ordem judicial ao CEMEPAR no ano de 2008.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma pesquisa documental, exploratória, com coleta retrospectiva de dados e análise das solicitações de medicamentos realizadas por meio de ações judiciais impetradas por cidadãos contra a Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, que foram encaminhadas à direção geral do CEMEPAR para fornecimento. O setor do CEMEPAR, responsável por cumprir essas ordens judiciais, é a Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade (DVFAC).

Foram analisadas todas as solicitações de medicamentos encaminhadas ao CEMEPAR no ano de 2008, a partir do arquivo digital e documental da DVFAC, em busca de solicitações envolvendo o uso *off label* de medicamentos quando prescritos para uma faixa etária diferente da recomendada. Para os efeitos deste artigo, os termos *criança* e *adolescente* são sinônimos de *população pediátrica*, compreendendo desde recém nascidos até jovens de 18 anos. As variáveis pesquisadas foram: medicamento prescrito, idade do paciente e doença informada.

As solicitações foram submetidas à análise de conteúdo, verificando-se o medicamento prescrito e a idade do paciente a partir das informações constantes no processo. Estas foram confrontadas com informações sobre a faixa etária recomendada e aprovada pelo FDA através de consulta ao Drugdex System (Hutchison & Shahan, 2009) e à ANVISA por consulta às bulas dos medicamentos registrados no Brasil, obtidas nos endereços eletrônicos dos fabricantes na *internet*. A pesquisa no Drugdex foi realizada por consulta direta à monografia do fármaco envolvido. O acesso a essa base não é livre pela *internet* e foi realizado através do portal da pesquisa (www.portaldapesquisa.com.br), sendo o acesso realizado por meio de usuário e senha fornecidos pela biblioteca da Universidade Federal do Paraná. O fabricante do medicamento, registrado no Brasil, foi identificado através de consulta ao Banco de Dados de Medicamentos registrados na ANVISA no seguinte endereço eletrônico: http://www.anvisa.gov.br/servicos/index1.htm. A partir dessa informação, uma busca foi feita no "Google" (http://www.google.com.br/), usando como termo de busca o nome do laboratório fabricante, para localizar seu *site* na *internet* e, então, consultar a bula do medicamento.

As informações constantes nas solicitações de medicamentos, tais como idade do paciente, medicamento e doença informada, foram confrontadas com as informações que constam no Drugdex e na bula dos medicamentos pesquisados. Foram considerados *off label* aqueles cuja faixa etária prescrita não constava da aprovação do FDA e nem apresentava indicação de uso pediátrico descrito nas bulas dos medicamentos registrados no Brasil. O objetivo da comparação das informações do FDA e ANVISA foi identificar se as aprovações realizadas por esses órgãos estão harmonizadas ou não.

A consulta ao Drugdex e às Bulas dos medicamentos foi realizada nos meses de dezembro de 2008 a janeiro de 2009. Os resultados obtidos foram avaliados por análise percentual. A revisão bibliográfica realizada, neste trabalho, envolveu a utilização de revistas indexadas na base Medline do PubMed, publicadas no período de janeiro de 1995 a setembro de 2009, usando as palavras-chave *uso off label* e *medicamentos*.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (UFPR), com o Registro CEP/SD: 602.139.08.08 e da Secretaria de Saúde do Paraná (SESA-PR), sob o número 072/09.

RESULTADOS

No ano de 2008, o CEMEPAR recebeu 934 solicitações de medicamentos realizadas por ordem

judicial, oriundas apenas de 660 destes pacientes (não foram computados nestes números pacientes que entraram com ações nos anos anteriores e que estavam recebendo o medicamento de forma ininterrupta durante o ano pesquisado).

Em relação ao período em que os processos foram analisados (janeiro a dezembro de 2008), 142 (15,20%) solicitações de medicamentos estavam relacionadas à indicação diferente da recomendada ou ao *off label* quando comparados com informações do FDA e 112 (12%) quando comparados com informações da ANVISA. Essas indicações diferentes das recomendadas envolvem faixa etária, doença, posologia e frequência de uso. Destas, foram analisadas somente aquelas que estavam relacionadas ao uso do medicamento em uma faixa etária diferente da recomendada. Essas prescrições estiveram presentes em 22,53% (n=32) das prescrições realizadas de forma *off label* de acordo com informações do FDA e 26,79% (n=30) de acordo com informações da ANVISA. O Gráfico 1 fornece informações sobre os dados obtidos:

De acordo com informações do FDA, o número de prescrições *off label* para faixa etária encontradas no CEMEPAR, envolvendo crianças de 0 a 5 anos de idade, representa 37,5% (n=12) do total. A faixa etária de 6 a 10 anos representa 31,25% (n=10) das prescrições *off label*, seguida pela faixa etária de 11 a 15 anos, em que 28,13% (n=9) foram prescritos de forma diferente da aprovada. Somente 3,13% (n=1) dos pacientes estavam enquadrados na faixa etária de 16 a 18 anos.

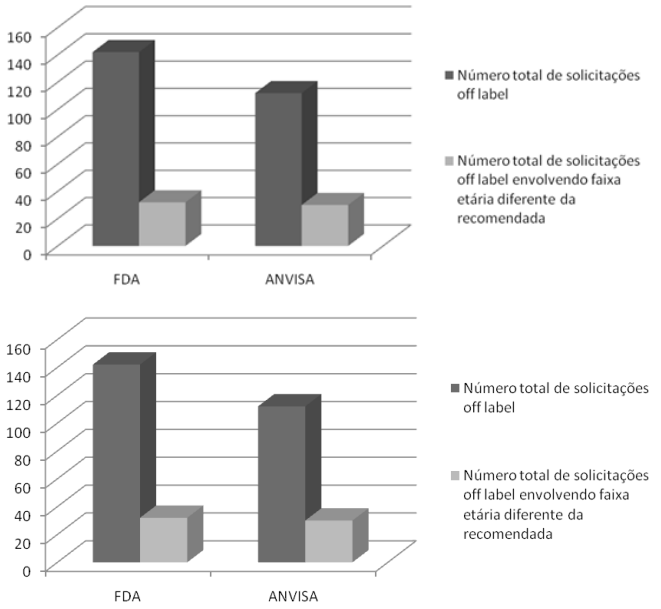

Gráfico 1. Número de solicitações off label e número total de solicitações off label envolvendo faixa etária diferente da recomendada, levando em conta as informações do FDA e ANVISA.

Nas prescrições para faixa etária diferente da recomendada são encontrados 18 medicamentos distintos, como apresentados na Tabela 1.

Os cinco medicamentos mais prescritos e as doenças informadas na solicitação são apresentados na Tabela 2.

Tabela 1. Medicamentos prescritos para faixa etária diferente da recomendada de acordo com FDA e ANVISA.

Medicamento	Número de prescrições off label em que a faixa etária prescrita foi diferente da recomendada				Total
	0-5 anos	6-10 anos	11-15 anos	16-18 anos	
Sildenafila	02	02	03	00	07
Ácido ursodesoxicólico	02	02	00	00	04
Rituximabe	00	01	01	00	02
Laronidase	02	00	00	00	02
Olanzapina	00	00	02	00	02
Bevacizumabe	00	01	00	00	01
Budesonida (enema)	00	00	01	00	01
Captopril	01	00	00	00	01
Dasatinibe	00	00	00	01	01
Carvedilol	01	00	00	00	01
Foscarnet	01	00	00	00	01
Idursulfase	01	00	00	00	01
Paclitaxel	00	01	00	00	01
Raltegravir	00	00	01	00	01
Salmeterol, xinafoato / Fluticasona	01	00	00	00	01
Risperidona	00	01	00	00	01
Temozolomida	01	01(FDA)	01(FDA)	00	03 FDA e 01 ANVISA
Vvoriconazol	00	01	00	00	01
Total nº solicitações	12	10	09	01	32 FDA e 30 ANVISA

Foram consultados o Drugdex® e as Bulas dos seguintes laboratórios: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A; Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S/A; Glaxosmithkline Brasil Ltda; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda; Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda; Laboratórios Pfizer Ltda; Eli Lilly do Brasil Ltda; Astrazeneca do Brasil Ltda; Merck Sharp e Dohme Farmaceutica Ltda; Genzyme do Brasil Ltda; Apsen Farmacêutica S/A; Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda; Shire Human Genetic Therapies Farmacêutica.

Tabela 2. Os medicamentos mais prescritos e as doenças informadas nas solicitações.

Medicamentos	Doença do paciente
Sildenafila	Hipertensão arterial pulmonar
Ácido ursodesoxicólico	Hepatite autoimune, leucemia linfoide aguda, atresia das vias biliares
Rituximabe	Lúpus eritematoso sistêmico grave, linfoma não Hodgkin difuso de grandes células
Dasatinibe	Leucemia mieloide crônica
Olanzapina	Esquizofrenia paranoide, hipotiroidismo congênito e doença celíaca

DISCUSSÃO

Este estudo confirma a presença de prescrição para faixa etária diferente da recomendada (*off label*), levando em conta aprovação do FDA e da ANVISA nas solicitações para fornecimento de medicamentos por ordem judicial encaminhadas ao CEMEPAR no ano de 2008.

O primeiro registro de solicitação feita por ordem judicial a esse órgão data do ano de 1999, quando somente um paciente usou a justiça para obtenção de um medicamento. Esse número cresceu com o passar dos anos e, em 2008, o CEMEPAR recebeu 934 solicitações de medicamento realizadas por ordem judicial.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, observa-se que os pacientes de menor idade estão envolvidos em um maior número de prescrições *off label*. Esse resultado confirma a afirmação de Roberts et al., (2003) de que o grupo etário mais jovem, como os recém-nascidos, é o mais afetado pela falta de informações sobre segurança e eficácia e que, diante desses aspectos, as prescrições normalmente são feitas na forma de tentativa e erro. Isso é preocupante e cada caso deve ser analisado individualmente com relação aos riscos e benefícios. De acordo com os últimos dados divulgados pelo SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas), os medicamentos, no ano de 2007, foram responsáveis por um total de 30,56% dos casos de intoxicação humana, sendo que crianças de até 14 anos se envolveram em 13.750 (40,40%) casos (Ministério da Saúde, 2007). As causas das intoxicações são variadas, no entanto, quando não são realizados estudos definindo doses adequadas para determinada população, existe possibilidade da ocorrência de eventos adversos ou toxicidade.

A população pediátrica apresenta várias diferenças fisiológicas quando comparadas ao adulto e, de acordo com alguns autores, não devem ser tratadas como "*homens e mulheres em miniatura*" ou "*pequenos adultos*" (Gazarian, 2007; Giglio & Malozowski, 2004). As mudanças na proporção de gordura, proteínas e teor de água corporal, além de alterações específicas no desenvolvimento dos órgãos, acompanham o crescimento, influenciando diretamente a eficácia, a toxicidade e as doses utilizadas (WHO, 2007). Em resumo, encontram-se importantes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas, principalmente, com o crescimento, desenvolvimento e processos metabólicos. Além disso, alguns efeitos só poderão ser observados na população pediátrica devido aos aspectos exclusivos da infância ou por causa das diferentes patologias que possam afetar apenas esta população (Gazarian, 2007; Sturkenboom et al., 2008**).**

Do total de 18 medicamentos envolvidos nas prescrições para faixa etária diferente da recomendada (Tabela 1), observa-se divergência relacionada somente à prescrição de temozolomida, que não é recomendada pela FDA para pacientes pediátricos, mas que a ANVISA autorizou seu uso em paciente acima de três anos de idade. A literatura reporta que um medicamento pode ter *status* de *off label* em um país e não ter em outro (Anvisa, 2005). Esse fato está relacionado à análise que é realizada pelos profissionais dos órgãos regulamentadores nas documentações relacionadas aos estudos clínicos que são apresentadas pelo fabricante no momento da solicitação do registro. Cada órgão tem autonomia em seu país de avaliar os estudos e aprovar ou não determinado medicamento, o que ocorre com a temozolomida.

Na Europa, calcula-se que uma média acima de 50% dos medicamentos utilizados em crianças nunca foi avaliada nessa população (Duarte, 2006). Números como esse incentivaram a União Europeia a exigir, a partir de 2007, a realização de estudos em crianças para que medicamentos novos sejam comercializados (Dunne, 2007; Auby, 2008; EMEA, 2009; Mühlbauer et al., 2009). No Brasil, pelo fato de o tema ainda ser pouco discutido, não existe uma visão geral sobre o uso *off label*. São poucos os trabalhos publicados e, desses, a maior parte envolve somente o uso no âmbito hospitalar. Recentemente, um estudo de análise de prescrições de pacientes pediátricos hospitalizados no sul do Brasil constatou que aproximadamente 39% tiveram, pelo menos, um medicamento de uso *off label* (Santos, 2009). Uma análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina, realizada nos anos de 2003 e 2004, revelou que o uso *off label* esteve presente em 42 processos (Pereira, 2009).

Muitos medicamentos trazem a recomendação em bula de que "*Não é indicado para uso em crianças*", "*Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos*", "*Este medicamento é contraindicado para paciente pediátrico*" ou "*O medicamento é destinado ao uso em paciente adulto*". Apesar dessas informações claras, muitos prescritores desconsideram tais advertências, geralmente pela falta de opção terapêutica. Crianças, especialmente as de menor idade - como demonstrado neste estudo -, receberam medicamentos não aprovados em maior quantidade do que as de maior idade. O atual uso generalizado de produtos fora dessas condições pode ser desvantajoso, com resultados imprevisíveis, ou pode ser vantajoso, com o alcance do objetivo terapêutico.

Casos graves, com risco de morte em pacientes hospitalizados (Carvalho et al., 2003) e pacientes não responsivos à terapia padrão ou sem alternativas de tratamento, podem ser justificativa viável para esse tipo de prescrição (Tabarrok, 2009). Alguns autores reportam que, no caso de doenças raras sem opções terapêuticas, o uso é justificável caso esteja inserido no contexto de uma pesquisa clínica, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Wannmacher, 2007). Dentre os documentos constantes nas solicitações analisadas no presente estudo, não foi localizado esse tipo de documento. Esta pesquisa limita-se ao fato de que, muitas vezes, se esses documentos existem, não são encaminhados ao CEMEPAR.

Conforme demonstrado na Tabela 2, pode-se observar que os medicamentos foram prescritos para doenças graves não comuns na população. Esse fato, de acordo com o que já foi exposto, pode justificar o uso de forma *off label*, tendo em vista que o médico avalia o risco benefício da terapia. No entanto, não deve ser o único critério a ser analisado. A preferência por opções de tratamento já consagradas não deve ser substituída por tratamentos não aprovados se não estiverem no contexto de uma pesquisa clínica. Outra justificativa para o uso é quando o paciente não está respondendo à terapia convencional e o uso *off label*, na ausência de outras opções, é uma alternativa.

A falta de forma farmacêutica adequada pode ser problema no momento da administração, quando se opta pelo uso de um medicamento que não tem aprovação para a pediatria. De acordo com a Tabela 1, a sildenafila é o medicamento encontrado em maior número de solicitações prescritas para faixa etária não recomendada (23,33%). No Brasil, a ANVISA aprovou o uso do medicamento para tratamento da disfunção erétil e hipertensão arterial pulmonar em pacientes adultos. O fabricante disponibiliza no mercado comprimidos de 20, 25, 50 e 100 mg de citrato de sildenafila. Apesar de não aprovado para menores de 18 anos, eles são amplamente utilizados em crianças com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) pelo fato de ser situação clínica de elevada gravidade, que pode levar o paciente ao óbito (Lapa et al., 2006).

Para crianças e adultos com dificuldade de deglutição, que não possuem apresentação farmacêutica adequada (líquida) para administração, é comum práticas que incluem o fracionamento ou trituração do comprimido e abertura das cápsulas para a administração oral. Um estudo analisou preparações em pó realizadas por farmácias que prepararam o medicamento que seria utilizado em hospitais no Rio de Janeiro e concluiu que a maioria dos pacientes que necessitam de tratamento é passível de não receber a dose correta, sendo difícil prever as consequências dessa prática (Souza et al., 2009). O fato é que não existe padronização de preparo e a manipulação de uma forma líquida a partir da sólida pode ser feita de diversas formas. Desse modo, o fármaco é incorporado em bases padrão sem qualquer estudo que comprove que o mesmo será absorvido adequadamente ou que permaneça estável durante o período de tratamento, além de não ser conhecido se está presente na quantidade adequada. Nesse contexto, conclui-se que a imprecisão da dose pode levar à diminuição da eficácia, ocorrência de eventos adversos, reações idiossincráticas, toxicidade e, até mesmo, mortes.

Uma dose padronizada para a idade geralmente não é encontrada na literatura, tendo em vista ser um uso não aprovado. Em algumas fontes, como a base de dados Drugdex da Micromedex editora (Hutchison & Shahan, 2009), pode ser localizada informação sobre alguns usos *off label*, como dose ou indicação obtidas a partir de ensaios clínicos. Porém, o acesso a certas fontes é restrito a assinantes, como é o caso da referida base de dados.

O cálculo da dose do medicamento que o médico faz normalmente é baseado no peso do paciente e a opção por esta terapia está relacionada ao risco benefício para determinada condição clínica. Muitos artigos de relatos de casos são publicados nas revistas científicas, mostrando resultados positivos de determinada terapia, e, com base nessas informações, ou seja, na Medicina Baseada em Evidências (MBE), é que o médico encontra respaldo para a prescrição de uma indicação não aprovada pela agência regulatória de medicamentos de um país. A MBE é definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, utilizando provas científicas existentes e disponíveis no momento sobre sua efetividade (El Dib, 2007).

Baseados no artigo nº 196 da Constituição da República Federativa do Brasil ("*a saúde é direito de todos e dever do Estado...")* (Brasil, 1988), pacientes recorrem à justiça para garantir o fornecimento de medicamentos que não são ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou medicamento de alto custo disponível em programas financiados pelo Governo, cujo fornecimento tenha sido recusado tendo em vista o não enquadramento nos protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Nesse caso, o não fornecimento geralmente é justificado pela falta de evidências sobre segurança e eficácia no uso do medicamento para a faixa etária prescrita ou doença.

Diante de todos os aspectos mencionados, no atual sistema o estado é obrigado, por ordem judicial, a fornecer um medicamento algumas vezes sem comprovação de sua eficácia e segurança, beneficiando poucos pacientes em detrimento da coletividade ou da saúde pública. Ressalta-se que nem todos os tratamentos são inseguros ou incorretos e que, em muitos casos, os clínicos observam melhoras significativas no quadro do paciente, o que faz com que o médico continue a prescrever de forma *off label* baseado em sua experiência. Existem casos em que essa indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos, e tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento (Anvisa, 2005). Observa-se, dentro das solicitações encaminhadas ao CEMEPAR, vários casos de doenças raras acometendo a população pediátrica, o que pode justificar o uso do medicamento com base em evidencias clínicas.

No entanto, é de grande importância que essa experiência seja documentada, publicada e que os gestores do SUS recebam informações sobre essas terapias, pois a não divulgação dos resultados obtidos faz com que o medicamento seja utilizado inúmeras vezes em diversos locais de forma diferente para a mesma situação. Os gestores federais e estaduais do SUS devem acompanhar sistematicamente as respostas do paciente ao tratamento, coletar informações e analisar as propostas para regular certos usos, bem como outras propostas de medidas políticas que podem diminuir os riscos e prescrições ineficazes (Dresser & Frader, 2009). Acrescenta-se a isso que pacientes que utilizam medicamentos dessa forma devem estar em constante monitoração para detecção de eventos adversos. Nessa perspectiva, o uso *off label* de medicamentos poderá beneficiar um número maior de pacientes, com padronização de condutas e definição de novos protocolos clínicos financiados pelo SUS.

ABSTRACT

Off label use of medicines in children and adolescents

Noting the definition of off-label use (ie, when a drug is indicated for a patient with a condition for which it has not been authorized by the regulatory agency of the country), the aim of this study was to identify the presence of this type of prescription, at variance with the recommendations of the FDA and (in Brazil) ANVISA, for children and adolescents from birth up to 18 years of age. To this end, the requests for drugs made by court order to CEMEPAR / SESA-PR (Paraná State Medicine Center) in 2008 have been analyzed. A total of 934 requests were filed, out of which 142 (15.20%) contained indications other than the recommended ones, according to information from FDA, and another 112 (12%) indicated a use conflicting with information from ANVISA. Out of the prescriptions analyzed, 22.54% were for patients whose age differed from the range recommended by FDA and 26.79% from the ANVISA range. Considering the importance of the issue to public health, the study highlights the need to spread information on the regulations on these practices in Brazil.

Keywords: ANVISA. Package insert. Safety. Children.

REFERÊNCIAS

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. [Internet] Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos 2005. [citado 2009 Jul 15]. Disponível

em:http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm

Auby P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2008; 2(1):1-7.

Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. [Internet] [citado 2009 Jul 12]. Disponível em:http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constitui%C3%A7ao.htm

Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. J Pediatr. 2003; 79(5):397-402.

Da Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparation for use in children in Brasil. J Pediatr. 2009; 85(3):229-35.

Dresser R, Frader J. Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. J Law Med Ethics. 2009; 37(3):476-86.

Duarte D. Medicamentos para crianças. A realidade actual na União Europeia. Rev Lusófona Ciênc Tecnol Saúde. 2006; 3(1):9-18.

Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. Acta Pediatr Port. 2008; 39 (1):17-22.

Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. Paediatr Respir Rev. 2007; 8(2):177-83.

El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. J Vasc Bras. 2007; 6(1):1-4.

EMEA. European Medicines Agency. [Internet] Better medicines for children 2009. [citado 2009 Jun 28]. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/leaflet.pdf

Gazarian M. Off label use of medicines in the paediatric population: recommendations for assessing appropriateness, 2007. [Internet] [citado 2009 Jun 08]. Disponível em: http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/WHOofflabel.pdf

Giglio ND, Malozowski S. Prescripciones fuera de prospecto. Arch Argent Pediatr. 2004; 102(2):121-4.

Hutchison TA, Shahan DR, editor. Drugdex System. Greenwood Village: Micromedex; Disponível em: http://www.portaldapesquisa.com.br.

Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, Safety and Efficacy in the 'Off-Label' Use of Medicines. Curr Drug Saf. 2007; 2(1):89-95.

Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins BCS, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52(3):139-43

Liberato E, Souza PM, Silveira CAN, Lopes LC. Fármacos em Crianças. In: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratérgicos. Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. p. 18-25.

Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. [Internet] Casos Registrados de Intoxicação Humana por agentes Tóxicos e Faixa Etária. Brasil, 2007. [citado 2009 Outubro 10]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab07_brasil_2007.pdf

Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-Label Use of prescription Drugs in Childhood and Adolescence An Analysis of Prescription Patterns in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(3):25-31.

Pereira JR, Santos RI, Nascimento Junior JM, Schenkel EP. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. [Internet] [citado 2009 Out 08]. Disponível em: http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=132

Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric Drug Labeling. Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. JAMA 2003; 290(7):905-11.

Santos L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso *off label* em prescrições pediátricas de um hospital universitário 2009. [Internet] [citado 2009 Out 08]. Disponível em: http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/16641

SESA-PR. Secretaria de Estado de Saúde do Paraná. [Internet] Manual de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde 2008. [citado 2009 Jun 08]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/cemepar/assistencia_farmaceutica_sesa.pdf

Souza AHA, Cabral LM, Huf G. Current practices on the use of sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension in Brazilian hospitals. [Internet] BMC Research Notes 2009. [citado 2009 Jul 23]. Disponível em: http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-2-30.pdf

Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. N Engl J Med. 2008; 358(14):1427-9.

Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, Picelli G, Sen EF, Giaquinto C, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi MG, Ceci A, Wong ICK. Drug use in children: cohort study in three European countries. BMJ 2008; 337:1338-41.

Tabarrok A. From off-label prescribing towards a new FDA. Med Hypotheses 2009; 72: 11-3.

Wannmacher L. A ética do medicamento: múltiplos cenários. OPAS/Ministério da Saúde. Boletim Uso Racional de Medicamentos 2007, Jul 4 (8): [6 p.]. [Internet] [citado 2009 Julho 20]. Disponível em: http://www.opas.org.br/

medicamentos/site/UploadArq/LAYOUT_FIM_V4N08_JULHO2007_ETICA_MEDICAMENTOS.pdf

WHO – World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children. Geneva: World Health Organization; 2007. p. 61.