

USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL OU NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA EM HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO

USE OF OFF-LABEL OR UNLICENSED DRUGS FOR PEDIATRICS IN BRAZILIAN PUBLIC HOSPITAL

EL USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL O SIN LICENCIA PARA PEDIATRÍA EN UN HOSPITAL PÚBLICO BRASILEÑO

RESUMO

Devido às diversas particularidades que limitam o uso de medicamentos na população pediátrica, muitos fármacos são utilizados de forma off-label ou não são licenciados para este público. O presente trabalho objetivou determinar a prevalência da prescrição de medicamentos off-label ou não licenciados para uso pediátrico em unidade pediátrica de um hospital público brasileiro, analisando-se a indicação terapêutica. Tratou-se de um estudo descritivo, retrospectivo, onde foram analisados os prontuários dos pacientes internados no 1º trimestre de 2012 em uma unidade pediátrica. Determinou-se o perfil dos pacientes, perfil farmacoterapêutico segundo a classificação ATC (anatomical-therapeutic-chemical classification index) e avaliou-se o uso de medicamentos off-label ou não licenciados utilizando as informações disponíveis no Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e na base de dados MICROMEDEX 2.0. Analisaram-se os prontuários de 107 pacientes, prevalecendo o sexo feminino, com média de idade de 6,0 anos. Os analgésicos prevaleceram entre os itens prescritos. Quase metade dos pacientes tiveram pelo menos uma especialidade farmacêutica prescrita off-label e 23,3% receberam alguma não licenciada. Segundo o Bulário ANVISA, 49,9% dos itens definidos como off-label também são considerados off-label para as mesmas indicações em adultos. No caso dos não licenciados, 14% também não possuíam indicação de uso em adultos nas situações para as quais foram prescritos. Realizou-se a mesma análise utilizando o MICROMEDEX e obtiveram-se porcentagens de 76,9% e 12,4%, respectivamente. Os resultados apresentam-se semelhantes aos encontrados em outros estudos, sugerindo a necessidade da adoção de ações efetivas para a promoção do uso racional de medicamentos em pediatria.

Palavras-chaves: Uso de medicamentos; Utilização em Indicações não Aprovadas; Pediatria.

ABSTRACT

Because of many particularities that limit the use of medicines in the pediatric population, many drugs are used off-label or are not licensed for this group. This study aimed to determine the prevalence of off-label or unlicensed drugs prescribed for use in a pediatric unit of a Brazilian public hospital, analyzing the therapeutic indication. This was a descriptive, retrospective study, which analyzed the medical records of patients admitted in the 1st trimester of 2012 in the pediatric unit. It was determined the profile of patients, the pharmacotherapeutic profile according ATC (anatomical-therapeutic-chemical classification index) and evaluated the use of off-label or unlicensed drugs using the information available on the National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA) database and the MICROMEDEX 2.0 database. The medical records of 107 patients were analyzed, prevailing female, with a mean age of 6.0 years. Analgesics predominated among the prescriptions. Almost half of the patients had at least one pharmaceutical specialty prescribed off-label and 23.3% received some unlicensed. According to ANVISA database, 49.9% of the items defined as off-label were also considered off-label for the same indications in adults. In the case of unlicensed, 14% also had no indication of use in adults in the situations for which they were prescribed. The same analysis was done using the MICROMEDEX and the percentages were 76.9% and 12.4%, respectively. The results obtained are similar to those found in other studies, suggesting the adoption of effective actions to promote the rational use of medicines in the pediatric population.

Keywords: Drug Utilization; Off-Label Use; Pediatrics

Catarine Vitor Loureiro¹
Eugenie Desirée Rabelo Néri¹
Hannah Lório Dias¹
Mylenne Borges Jácome
Mascarenhas¹
Marta Maria de França Fonteles²

1. Hospitais Universitários -
Universidade Federal do Ceará
(UFC)
2. Professora Titular do
Departamento de Farmácia-UFC

Recebido em: 18/03/2013
Aceito em: 04/04/2013

Catarine Vitor Loureiro
Hospitais Universitários -
Universidade Federal do Ceará
(UFC)
E-mail:
catarinevitor@yahoo.com.br

RESUMEN

Debido a las muchas particularidades que limitan el uso de los medicamentos en la población pediátrica, muchos medicamentos se utilizan de forma off-label o no están autorizados para este público. Este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de prescripción de medicamentos off-label o sin licencia para uso en niños en la unidad pediátrica de un hospital público brasileño, analizando la indicación terapéutica. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, donde se analizaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en el 1er trimestre de 2012 en una unidad pediátrica. Se determinó el perfil de los pacientes, el perfil farmacoterapéutico de acuerdo con la clasificación ATC (anatómica-terapéutica-química índice de clasificación) y se evaluó el uso de medicamentos off-label o sin licencia utilizando la información disponible en la base de datos de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y en el base de datos MICROMEDEX 2.0. Se analizaron los registros médicos de 107 pacientes, prevaleciendo el sexo femenino, con una edad media de 6,0 años. Analgésicos prevaleció entre los itens prescritos. Casi la mitad de los pacientes tenía al menos una especialidad farmacéutica prescrita de forma off-label y el 23,3% recibió alguna sin licencia. De acuerdo con la base de datos ANVISA, el 49,9% de los itens definidos como off-label también se consideran off-label para las mismas indicaciones de los adultos. En el caso de los sin licencia, 14% también no tenían indicación para uso en adultos en las situaciones para las que fueron prescritas. Se realizó el mismo análisis utilizando el MICROMEDEX y obtuvimos porcentajes de 76,9% y 12,4%, respectivamente. Los resultados son similares a los encontrados en otros estudios, lo que sugiere la necesidad de adoptar medidas eficaces para promover el uso racional de los medicamentos en los niños.

Palabras clave: Utilización de Medicamentos; Uso Fuera de lo Indicado; Pediatría.

INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos para pacientes pediátricos segue os mesmos princípios de segurança da que é realizada para adultos, embora existam mais peculiaridades e muitas vezes menor número de dados sistemáticos de comprovação científica¹. Dessa forma, fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica. Dentre estes fatores, a idade e o estágio de desenvolvimento do público pediátrico interferem de forma peculiar na farmacocinética dos fármacos neste grupo populacional. Com isso, as variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, atividade enzimática, renal e hepática contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos².

Diante dessas características que restringem as opções terapêuticas para a população pediátrica, os medicamentos prescritos para este grupo devem ser utilizados de maneira racional e segura. No entanto, grande parte dos medicamentos utilizados em crianças não foi submetida a ensaios clínicos, com exceção de algumas classes terapêuticas e, de forma geral, as vacinas, pois existem importantes desafios relacionados às dificuldades de realização de testes envolvendo essa faixa etária, seja por motivos éticos, pelo alto custo ou até pelo longo período que um estudo pediátrico pode requerer³.

A Pediatría é frequentemente um campo restrito e pouco rentável para as indústrias farmacêuticas. Além disso, a preocupação dos pais em consentir o envolvimento dos filhos em ensaios clínicos contribui para o escasso número de estudos^{3,4}. Assim, a despeito dos avanços de pesquisas em áreas básicas envolvendo a fisiopatologia das doenças e a rapidez com que surgem novos medicamentos, a maioria deles acaba sendo lançada no mercado sem licença para uso em crianças. Faltam dados farmacológicos nas bulas e, muitas vezes, não existem formulações farmacêuticas adequadas, levando, por exemplo, às dificuldades relacionadas ao tamanho de comprimidos e cápsulas e à necessidade de sua fragmentação para uso pediátrico⁵.

Neste cenário, muitos medicamentos são utilizados em pediatría de forma off-label, que, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), se caracteriza como sendo o uso que não consta em bula e que é diferente das informações da licença concedida pela Agência para o utilização em determinada faixa etária. O uso off-label de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁶.

O uso off-label de medicamentos em crianças distingui-se da utilização de medicamentos não licenciados para a população pediátrica, pois nesta segunda situação o medicamento sequer foi aprovado ou registrado para este público junto ao órgão sanitário regulamentador⁷. A falta de aprovação para o uso pediátrico não implica que o medicamento seja contraindicado, apenas que há evidências insuficientes para informar

sobre riscos e garantir benefícios de seu uso nessa faixa etária. Embora não haja proibição de uso, é necessária cautela, recomendando-se que tal medicamento não seja preferencial na prescrição do pediatra¹.

Estudos têm sido realizados abordando o tema em questão, porém são, em sua maioria, pesquisas realizadas fora do Brasil^{8,9}. No âmbito internacional, algumas sociedades médicas, como por exemplo, nos Estados Unidos e Europa estão instituindo medidas para reavaliar e normatizar o uso de medicamentos em crianças^{8,9}.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência da prescrição de medicamentos off-label ou não licenciados para uso pediátrico em unidade de internação pediátrica geral de um hospital público no nordeste brasileiro, analisando-se a indicação terapêutica para as quais os medicamentos foram prescritos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa, no qual foram analisados todos os prontuários dos pacientes internados no período de janeiro a março de 2012 na unidade de pediatría de um hospital público de Fortaleza-CE, Brasil. A coleta de dados ocorreu durante os meses de junho a setembro de 2012. A unidade de pediatría da instituição pesquisada é composta por 24 leitos de internação que engloba diversas especialidades, entre elas infectologia, endocrinologia, cardiologia e gastroenterologia. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, conforme a Resolução 196/96 (MS)¹⁰. Foi realizada a análise do perfil dos pacientes em relação às variáveis sexo, idade (segundo a classificação da Sociedade Brasileira de Pediatría, 2009) e diagnóstico, além do perfil farmacoterapéutico (classe terapêutica, via de administração e forma farmacêutica).

Em relação ao estudo das classes terapêuticas, os medicamentos prescritos foram categorizados segundo a classificação ATC (anatomical-therapeutic-chemical classification index)¹² que considera os sistemas ou órgãos nos quais as substâncias atuam.

Para avaliar o uso de medicamentos off-label ou não licenciados foram analisadas as informações que constam nas bulas dos medicamentos disponíveis no Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹³ ou bulas dos medicamentos de referência e na base de dados MICROMEDEX 2.0¹⁴ onde estão descritas as indicações de uso dos medicamentos avaliados pelo Food and Drug Administration (FDA).

Para a quantificação dos itens off-label, analisou-se cada medicamento das prescrições, separadamente, sendo estes considerados off-label quando a indicação para o qual haviam sido prescritos eram diferentes das informações da licença do produto em pelo menos uma das fontes consultadas (Bulário ANVISA ou MICROMEDEX). Foram classificados como medicamentos não licenciados aqueles descritos como contraindicados para crianças ou que a segurança e eficácia não foram estabelecidas para a população pediátrica.

Realizou-se a comparação entre as principais indicações terapêuticas relacionadas ao uso off-label em pediatria encontradas no estudo com a indicação para uso em adultos, baseando-se nas informações obtidas tanto no Bulário ANVISA como na base MICROMEDEX/FDA. O mesmo foi feito para aqueles itens considerados não licenciados.

Os dados coletados foram inseridos no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0 e posteriormente analisados, sendo os resultados apresentados em forma de frequência e distribuição normal.

RESULTADOS

No período de janeiro a março de 2012, 107 pacientes foram internados na unidade pediátrica. Destes, 56,1% eram do sexo feminino, com média de idade de 6,0 anos (mínima de 1 mês e máxima de 16 anos), prevalecendo a faixa etária de 1 mês a 12 meses (33,6%).

Em relação ao quadro clínico, observaram-se 77 diagnósticos diferentes, estando entre os mais prevalente diabetes mellitus tipo 1 (15,6%), gastroenterites virais (9,1%), doenças reumáticas (7,8%), dermatites (7,8%) e pneumonia (7,8%).

Analisaram-se 824 prescrições, sendo em média 7,7 prescrições/paciente, com 7,6 itens/prescrição e 3,6 medicamentos/prescrição. Entre as classes terapêuticas, conforme a classificação ATC, os analgésicos representaram 25,4% dos itens prescritos, seguidos de anti-infecciosos para uso sistêmico (14,1%), fármacos para distúrbios gastrintestinais funcionais (13,5%) e fármacos usados em diabetes (6,9%). Foram prescritas 94 especialidades farmacêuticas diferentes, predominando dipirona (22,4%), insulinas (6,8%), metoclopramida (5,3%) e ceftriaxona (5,1%).

Quanto à via de administração, a via oral prevaleceu (48%) e as formas farmacêuticas mais frequentes foram soluções/suspensões orais (42,0%), soluções injetáveis (22,9%) e cápsulas/comprimidos (15,8%).

Acerca do uso off-label ou não licenciado, 45,8% dos pacientes receberam, em algum momento da internação hospitalar, especialidade farmacêutica prescrita de modo off-label em relação à indicação prescrita e 23,3% receberam alguma especialidade não licenciada para uso pediátrico (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do número de especialidades farmacêuticas prescritas de modo off-label em relação à indicação terapêutica ou não licenciadas por paciente internados na unidade pediátrica do hospital público. Fortaleza (CE), Brasil, janeiro-março/2012.

Quantidade de especialidades farmacêuticas	Off-label		Não licenciados	
	n	%	n	%
Nenhum item	58	54,2	82	76,7
1 item	40	37,4	18	16,8
2-4 itens	8	7,5	7	6,5
5-6 itens	1	0,9	0	-
TOTAL	107	100	107	100

Em relação às prescrições, seguindo-se esse mesmo critério, 33,3% das prescrições possuía itens off-label, sendo 27,1% com pelo menos um item considerado off-label, 5,0% entre dois a quatro itens e 1,2% entre quatro a seis itens. Quanto aos itens não licenciados, estes estiveram presentes em 21,7% das prescrições, sendo que 16,7% tinham no mínimo um item, 4,6% entre dois a quatro itens e 0,4% com mais de quatro itens não licenciados.

Quando se estratificou a população exposta ao uso off-label ou não licenciado por faixas etárias, foi observado que as crianças com idade superior a 1 mês de vida até 1 ano (40,8%) foram as mais expostas ao uso de medicamentos off-label. As crianças maiores de 6 anos a 12 anos (44,0%) foram as que mais utilizaram medicamentos não licenciados para uso pediátrico (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição por faixas etárias da população exposta ao uso off-label ou não licenciado. Hospital público, Fortaleza (CE), Brasil, janeiro-março/2012.

Faixa etária*	Off-label		Não licenciados	
	n	%	n	%
lactentes (1,1 mês - 12 meses)	20	40,8	5	20
pré-escolares (> 1 ano - 6 anos)	9	18,4	4	16
escolares (>6 anos - 12 anos)	12	24,5	11	44
adolescentes (> 12 - 16)	8	16,3	5	20
TOTAL	49	100	25	100

*Para distribuição da idade foi considerada a classificação da Sociedade Brasileira de Pediatria (Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação), 2009.

Ao realizarmos a comparação entre a prevalência de medicamentos off-label ou não licenciados separando-se os resultados obtidos entre Bulário ANVISA/Bulas de referência e MICROMEDEX/FDA, observamos que a porcentagem de itens off-label ou não licenciados segundo a ANVISA foi de 3,7% e 5,2% respectivamente, valores inferiores aos obtidos por meio da base MICROMEDEX/FDA que foram de 11,5% e 6,0% (Gráfico 1).

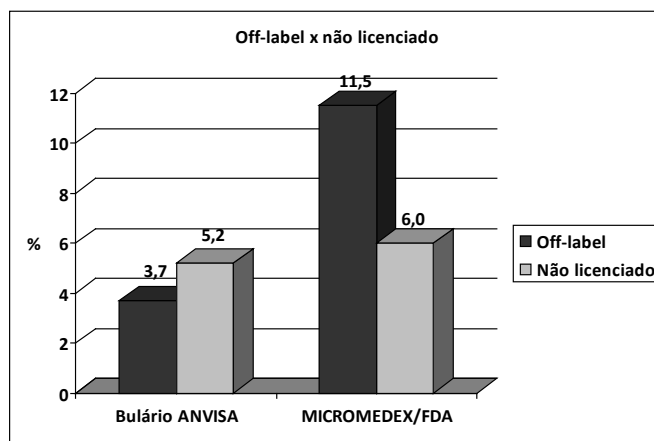


Gráfico 1 – Comparação entre a prevalência de medicamentos off-label ou não licenciados baseando-se nas informações obtidas no Bulário ANVISA/Bulas de referência e MICROMEDEX/FDA.

Segundo o Bulário ANVISA, o ácido acetilsalicílico (21,3%) foi o medicamento mais prescritos entre os utilizados de forma off-label e o captopril (43,1%) entre os não licenciados. Em relação à base MICROMEDEX/FDA, obteve-se a metoclopramida (46,4%) e captopril (37,1%), respectivamente.

Foram identificadas 28 indicações relacionadas à prescrição de itens off-label ou não licenciados. A Tabela 3 apresenta estas indicações, distinguindo-se os resultados obtidos em cada fonte de pesquisa. Verificou-se que, segundo o Bulário ANVISA, 49,9% dos itens que foram definidos como off-label para as indicações para as quais foram utilizados em pediatria, também são considerados off-label para as mesmas indicações em adultos. No caso dos não licenciados, 14% também não possuem indicação de uso em adultos nas situações para as quais foram prescritas no estudo. Quando se trata de MICROMEDEX/FDA, as porcentagem encontradas foram de 76,9% para o uso off-label e 12,4% para os não licenciados.

Tabela 3 – Distribuição das principais indicações off-label ou relacionadas à prescrição de medicamentos não licenciados para uso pediátrico. Hospital público, Fortaleza (CE), Brasil, janeiro-março/2012.

Indicação	ANVISA		MICROMEDEX/FDA	
	n	%	n	%
Off-label				
Poliartrite nodosa cutânea	25	23,1	25	7,4
Antiagregação plaquetária	23	21,3	23	6,8
Profilaxia de úlcera de stress	22	20,4	22	6,5
Prevenção de reação alérgica	10	9,3	10	2,9
Náuseas/vômitos	0	-	156	46,0
Outras indicações	28	25,9	103	30,4
Não licenciados				
Hipertensão	76	49,7	74	41,7
Diabetes	23	15,0	0	-
Cardiopatia	20	13,1	10	5,6
Constipação	0	-	52	29,2
Outras indicações	34	22,2	42	23,5

DISCUSSÃO

Segundo a revisão de literatura realizada por Ferreira et al. (2011), os estudos realizados para determinação da prevalência de prescrição de medicamentos off-label ou não licenciados para a população pediátrica ainda são escassos no Brasil, sendo a maioria europeus, a despeito da sua importância para determinação do perfil de utilização de medicamentos nas instituições de saúde do país e para a tomada de decisões que favoreçam o uso mais seguro de medicamentos para esta população.

O perfil de pacientes encontrado no estudo se assemelha ao de outras pesquisas, nas quais o sexo feminino teve prevalência discreta sobre o masculino^{16,17} e a faixa etária referente aos lactentes (1,1 -12 meses) apresentou-se como a mais frequente^{16,17}. Entre os diagnósticos encontrados no estudo, de modo geral as patologias observadas estão entre as doenças que mais acometem as crianças, segundo a estratégia Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância (AIDPI) que foi elaborada pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Fundo das Nações Unidas para Infância (Unicef)¹⁹ que exemplifica, entre outras, as doenças infecciosas, especialmente pneumonia, diarreia, parasitoses intestinais, como as mais frequentes em pediatria.

Sobre a classificação ATC, as classes encontradas no estudo também foram as mais frequentes em outras pesquisas, nas quais os analgésicos e anti-infecciosos para uso sistêmico são listados como os mais prevalentes, tendo a dipirona como o medicamento mais prescrito, seguido de antimicrobianos para afecções do trato respiratório^{17,19} o que se justifica ao compararmos com as doenças mais frequentes encontradas no presente trabalho. Vale ressaltar que em muitos países europeus e também nos Estados Unidos e Canadá o uso da dipirona é proibido devido ao fato de estudos terem mostrado que este medicamento pode estar associado ao risco de agranulocitose, hipotermia e hipersensibilidade^{20,21}, reações que podem ser consideradas ainda mais graves quando a população exposta envolve crianças.

Em relação à via de administração de fármacos e formas farmacêuticas, os resultados demonstraram que a via oral, bem como as formas farmacêuticas para administração por tal via predominaram, o que reflete em uma prática mais segura para administração de fármacos. Porém, a parcela referente à via intravenosa e à prescrição de fármacos de administração parenteral pode ser considerada elevada e também foi observada em outros estudos^{17,22}, apontando a ausência de formulações farmacêuticas adequadas para uso pediátrico no Brasil, como descrito por Da Costa et al. (2009)⁵.

As porcentagens de pacientes expostos a fármacos off-label em relação à indicação ou não licenciados para uso pediátrico encontradas na presente pesquisa, apresentam-se inferiores aos valores encontrados por

Dos Santos et al. (2011), uma vez que este observou em seu estudo que a maioria das crianças receberam fármacos de forma off-label (considerando mais de um critério como, por exemplo, via de administração, forma farmacêutica, indicação, dentre outros) ou não licenciados. Em relação às prescrições, Dos Santos et al. observou valores aproximados aos da presente pesquisa, obtendo em seu estudo 38,4% de prescrições contendo pelo menos um medicamento prescrito off-label, especialmente em relação à indicação terapêutica e cerca de 12% das prescrições analisadas apresentando fármacos não licenciados para pediatria.

Segundo Ferreira et al. (2011), as prescrições de medicamentos off-label apresentam proporções muito diferentes em diversos estudos variando de 3,2 a 78,7% e para os não licenciados foi de 5,5 a 24,0%, exemplificando que ainda existem discordâncias em relação à prescrição de fármacos em pediatria, que muitas vezes é embasada na prática clínica.

No estudo de Carvalho et al. (2003), apesar de o mesmo ter utilizado mais de um critério para a determinação de uso off-label (via de administração, forma farmacêutica, indicação, dose, dentre outros), obteve-se que a faixa etária mais atingida com o uso off-label (o qual os autores chamaram de não padronizados) foi entre 2 a 12 anos, falha esta que inclui as crianças entre as idades pré-escolar e escolar. Na presente pesquisa, a faixa etária mais acometida com prescrições de itens off-label em relação à indicação foi entre 1 mês de vida a 1 ano, correspondendo aos lactentes, porém, ao somarmos os resultados obtidos para as faixas etárias referentes às idades pré-escolar e escolar, como realizado no estudo de Carvalho et al., também obtemos para estas idades a maior frequência de prescrição de medicamentos off-label.

A comparação entre a prevalência de medicamentos off-label realizada entre os resultados obtidos no Bulário ANVISA/Bulas de referência e MICROMEDEX/FDA também foi realizada no estudo de Paula et al. (2011) o qual também avaliou mais de um critério para a determinação do uso off-label, onde obteve-se valores mais elevados para cada base, porém, em ambos os estudos, percebe-se que os valores obtidos baseando-se na base MICROMEDEX/FDA são superiores. Essa diferença de resultados identificada em cada base de dados consideradas isoladamente sugere que existam diferentes graus de complexidade no processo de avaliação das tecnologias em saúde, incluindo os medicamentos, antes da aprovação do uso.

Segundo as análises realizadas no Bulário ANVISA e MICROMEDEX/FDA, as indicações mais relacionadas com o uso off-label estão em consonância com os medicamentos mais prescritos de forma off-label e também com os resultados obtidos em outros estudos^{17,19}. A alta porcentagem de metoclopramida como off-label é explicado pelo fato de que na base MICROMEDEX/FDA, este medicamento é indicado para casos de profilaxia de náuseas e vômitos somente em pacientes submetidos à quimioterapia ou em pós-operatório, restrições não observadas em relação aos dados do Bulário ANVISA. Segundo Toporovski (2009) a prescrição de metoclopramida deve ser realizada com cuidado pelos pediatras, pois o intervalo entre as doses terapêutica e tóxica é muito estreito, podendo-se observar com relativa frequência a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central como, por exemplo, sonolência, irritabilidade, reações distônicas e não raramente sintomas extrapiramidais.

Os fármacos utilizados para distúrbios cardiovasculares também estiveram entre os mais relacionados ao uso off-label/não licenciado no estudo realizado por Hsien et al. (2008) que evidenciou a necessidade de se priorizar estudos clínicos na área pediátrica, principalmente envolvendo medicamentos cardiovasculares.

A elevada divergência observada entre as principais indicações terapêuticas relacionadas ao uso off-label em pediatria e as indicações para uso em adultos, demonstra que a escassez de estudos farmacológicos relacionados à população pediátrica devido à falta de interesse pelas indústrias farmacêuticas ou aos fatores éticos envolvidos, leva a extrapolações perigosas durante o tratamento de crianças, chegando-se até mesmo a utilizar medicamentos para indicações que não estão licenciadas para uso em adultos, fato que pode contribuir para a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM), pois, segundo Santos et al. (2008) a possibilidade de aparecimento de RAM está

elevada em até 2,4 vezes quando associa-se o uso de medicamentos off-label ou não licenciados em crianças.

Apesar das limitações dos estudos retrospectivos que envolvem pesquisa em prontuários, que podem incluir viés na análise das informações e confiabilidade dos dados coletados devido a falhas no preenchimento dos prontuários, os dados obtidos demonstram uma prevalência de prescrição de medicamentos off-label ou não licenciados semelhante a encontrada em outros estudos e sugerem a necessidade de adoção de medidas que promovam o uso racional de medicamentos para a população pediátrica, seja por meio de educação continuada com os prescritores ou elaboração de protocolos de uso de medicamentos. Nesse contexto, o farmacêutico surge como um profissional capaz de colaborar com o uso correto dos fármacos em pediatria, fornecendo informações para a equipe de saúde e contribuindo para uma farmacoterapia mais segura.

REFERÊNCIAS

1. FUCHS FD, WANNMACHER L, FERREIRA MBC. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional, 3ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006:942.
2. SILVA, P. Farmacologia, 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006:.
3. 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*, 2006, 5(5):703-718.
4. WERTHEIMER A. Off-label prescribing of drugs for children. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(1):46-48.
5. DA COSTA PQ, REY LC, COELHO HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr*, 2009, 85(3):229-235.
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasil. Como a Anvisa vê o uso off-label de medicamentos. Brasília, 2005. Disponível em:
7. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm> Acesso em: 09/04/12, 9:45h.
8. HSIEN L, BREDDMANN A, FROBEL A, HEUSCH A, SCHMIDT KG, LÄER S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*, 2008, 30(5)30:497-502.
9. EKINS-DAUKES SE, HELMS PJ, SIMPSON CR. Off-Label Drug Use in Children. *Eur J Pediatr*, 2005, 164:552-558.
10. BOOTS I, SUKHAI RN, KLEIN RH, HOLL RA, WIT JA, COHEN AF, JACOBUS BURGGRAAF J. Stimulation Programs for Pediatric Drug Reserch – Do Children Really Benefit? *Eur J Pediatr*, 2007, 166(8): 849-855.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde de Ética em Pesquisa. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, 1996. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html> Acesso em: 09/04/12, 15:14h.
12. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. – São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 2009. Disponível em>: Acesso em: 12/11/12, 14:30h.
13. COLLABORATING CENTRE FOR DRUGS STATISTICS METHODOLOGY. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC code) 2009. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/>. Acesso em: 09/04/12, 15:20h.
14. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasil. Bulário, 2012. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>> Acesso em: 10/10/12, 10:12h.
15. KLASCO RK, editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX; 1974-2006. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 10/04/12, 9:35h.
16. FERREIRA LA, IBIAPINA CC, FAGUNDES EDT, MACHADO MGP. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. *Rev Eletr Farm*, 2011, 8(3):114-126.
17. SANTOS DB, CLAVENNA A, BONATI M, COELHO HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(11):1111–1118.
18. CARVALHO PRA, CARVALHO CG, PALIEVI PT, MARTIN-BIANCHO J, TROTTA EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit *J Pediatr*, 2003, 79(5):397-402.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. AIDPI Atenção Integrada às Doenças Prevalentes na Infância: curso de capacitação: introdução: módulo 1. Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. – 2. ed. rev. – Brasília:Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/aidpi_modulo_1.pdf> Acesso em: 14:53h.
20. MEINERS MMMA, BERGSTEN-MENDES G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Ass Med Brasil*, 2001, 47(4):332-337.
21. BÄCKSTRÖM M, HÄGG S, MJÖRNDAL T, DAHLQVIST R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(3):239–245.
22. HEDENMALM K, SPIGSET O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(4):265–274.
23. DOS SANTOS L, HEINECK I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*, 2011, 36(4):180-186.
24. CARVALHO PRA, CARVALHO CG, ALIEVI PT, MARTIN-BIANCHO, 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.
25. PAULA CS, SOUZA MN, MIGUEL MD, MIGUEL OG. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2011; 32(2):217-223.
26. TOPOROVSKI, MS. Drogas procinéticas não devem ser prescritas rotineiramente para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico em Pediatria. *Rev Paul Pediatr*, 2009; 27(3):232-235.