

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CRISTIANE DA SILVA PAULA

**USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS: ANÁLISE DAS DEMANDAS JUDICIAIS
NO CEMEPAR E CONDUTA DOS FARMACÊUTICOS NO PARANÁ**

**CURITIBA
2010**

CRISTIANE DA SILVA PAULA

**USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS: ANÁLISE DAS DEMANDAS JUDICIAIS
NO CEMEPAR E CONDOTA DOS FARMACÊUTICOS NO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Marilis Dallarmi Miguel
Co-orientador: Prof. Dr. Obdúlio Gomes Miguel

**CURITIBA
2010**

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que me ajudaram e, em especial:

A Deus por permitir a conclusão deste trabalho, sem ele nada seria possível.

À minha orientadora e amiga, Marilis Dallarmi Miguel, pela confiança depositada acreditando na proposta e grande apoio em todos os momentos.

Ao meu marido Newton pela paciência e grandioso apoio estando sempre ao meu lado em todos os momentos.

À minha família, especialmente minha mãe Ziomar e meu pai Wilson pelo apoio em todos os meus projetos de vida.

À amiga Margely por me acompanhar nesta conquista, pela valiosa amizade e contribuições, do início à conclusão deste trabalho.

À Diretoria do Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CRF-PR) por ter proporcionado a conquista do meu objetivo.

À Diretora do CEMEPAR, Deise Regina Sprada Pontarolli, por oportunizar a realização deste trabalho.

À farmacêutica Gheisa Regina Plaisant da Paz e Silva da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade – DVFAC do CEMEPAR pelas informações prestadas e contribuição na coleta de dados.

Aos colegas Silvana e Sandro da DVFAC e todos os funcionários do CEMEPAR pela cordialidade nos momentos em que estive presente para a coleta das informações.

Ao amigo farmacêutico Jorge Antônio Salem pela contribuição de seu trabalho que cordialmente me ajudou na coleta de dados com os farmacêuticos.

Aos colegas de mestrado.

RESUMO

O uso *off label* é quando um medicamento é utilizado para uma indicação diferente daquela que foi autorizada pelo órgão regulatório de medicamentos em um país, e para as quais não existem bases científicas adequadas. É o uso para uma indicação terapêutica não descrita em bula podendo também estar relacionado ao uso do medicamento em uma faixa etária diferente da recomendada, além de outra via de administração, dose e frequência de uso. O objetivo deste estudo foi Investigar a presença do uso *off label* de medicamentos nas solicitações de fornecimento de medicamentos registradas no Banco de Dados Digital/Arquivos da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade (DVFAC) do CEMEPAR/ SESA-PR no ano de 2008 e investigar a conduta do farmacêutico frente ao uso *off label* de medicamentos nas farmácias comunitárias do estado do Paraná. O estudo realizado nas dependências da DVFAC/CEMEPAR é classificado em transversal, documental exploratório com coleta retrospectiva de dados, de caráter qualitativo. As variáveis consideradas foram: patologia informada, medicamento solicitado, registro do medicamento na ANVISA, regional de saúde a que pertence o paciente, aprovação de uso pela ANVISA ou FDA, através de consulta à bula do medicamento de referência no Brasil e consulta a base de dados Drugdex. A pesquisa realizada com os profissionais farmacêuticos que atuam em farmácia comunitária é uma pesquisa de campo exploratória, investigativa e aplicada, caracterizada pela interrogação direta utilizando um instrumento de coleta de dados contendo perguntas sobre seu perfil e conduta caso receba uma receita com indicação de uso diferente da recomendada. Dos 138 farmacêuticos entrevistados, 76,81% afirmaram ter recebido receita de medicamento prescrito para uma indicação de uso diferente daquela que constava em bula; 82,61%, relacionadas à dose ou frequência de uso e 63,77% destinada à paciente em faixa etária diferente da recomendadas em bula. Na maioria das situações o farmacêutico entra em contato com o médico para confirmação do receituário, de acordo com o previsto em legislação. No CEMEPAR em 2008 foram realizadas 934 solicitações de medicamentos sendo que 15,20% estavam relacionadas com indicação diferente da recomendada ou *off label* quando comparados com informações do FDA e 12% com informações da ANVISA. De acordo com a ANVISA 26,79% estavam relacionadas à faixa etária, 43,75% indicação, 25,89% posologia e 3,57% frequência de uso diferentes da recomendada em bula. A classe de medicamentos mais solicitada foi a dos antineoplásicos e imunomoduladores estando presente em 26,78% das solicitações de medicamentos com indicação de uso *off label* de acordo com a ANVISA. O uso *off label* de medicamentos esteve presente nas solicitações de medicamentos realizadas por ordem judicial ao CEMEPAR no ano de 2008 e o farmacêutico comunitário já teve contato com receituário médico prescrito de forma diferente da recomendada em bula e nem todos entram em contato com o médico para confirmação do receituário.

Palavras-chave: ANVISA. *Off label*. Medicamento. Prescrição. Ações judiciais, Farmacêutico.

ABSTRACT

The off-label use is when a drug is prescribed for an indication other than those authorized by the Regulatory Agency of medicines in a country, and for which there is no adequate scientific basis. It is the use for a therapeutic indication not described in the package insert and may also be related to the use of the product for ages other than those that were recommended besides any other route of administration, dose and frequency of use. The aim of this study was to verify the presence of off-label use of drugs in the requests for supply of medicines registered in the database, Digital and Archives on *Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade* (DVFAC) of CEMEPAR/SESA-PR in 2008 and assess the pharmacists conduct regarding the use of off-label medicines in community pharmacies in the state of Parana. The study on DVFAC / CEMEPAR is classified in cross-sectional, exploratory documentary, with retrospective data collection of qualitative character. The variants regarded were: pathology informed, drug ordered, drug registration in ANVISA, regional health which belongs to the patient, approval of use by ANVISA or FDA, in consultation with the patient information leaflet for reference in Brazil and queries the data Drugdex. The survey of pharmacists working in community pharmacy is classified as qualitative, exploratory field, characterized by direct questioning using an instrument to collect data containing questions about their behavior profile and their demeanor if a recipe indicating different use of the recommended was received. Out of 138 pharmacists surveyed, 76.81% said that received a prescription drug prescribed for an indication of use different from that stated in the package insert, 82.61%, related to dose or frequency of use and 63.77% for the patient in age other than those recommended in literature. In most situations the pharmacist contacts the doctor to confirm the prescription, in accordance with the provisions in legislation. In CEMEPAR in 2008 were made 934 requests for medicines and that 15.20% were related to different indication of the recommended or off-label compared with information from the FDA and 12% with information ANVISA. According to ANVISA 26.79% were related to age, 43.75% indication, dosage 25.89%, and 3.57% frequency of use different that recommended. The class of drugs was the most requested were antineoplastic and immunomodulating agents present in 26.78% of requests for drugs with an indication of off-label use according to ANVISA. The off-label use of drugs was present in the requests for drugs made by court order to CEMEPAR in 2008 and the pharmaceutical community has had contact with medical prescription prescribed differently than recommended in bull and not come in contact with the doctor for confirmation of prescriptions

Keywords: ANVISA. Off- label. Medicine. Prescription. Lawsuits. Pharmacist.

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 - CUSTO ANUAL DE DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS POR DEMANDA JUDICIAL NO CEMEPAR 63
- GRÁFICO 2 - FARMACÊUTICOS QUE DECLARAM SABER FAZER UMA NOTIFICAÇÃO DE RAM E FARMACÊUTICOS QUE DECLARAM NÃO SABER FAZER UMA NOTIFICAÇÃO RAM 77
- GRÁFICO 3 - FARMACÊUTICOS QUE JÁ ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO COM INDICAÇÃO EM PATOLOGIA DE FORMA *OFF LABEL* (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO (NÃO) 78
- GRÁFICO 4 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO COM DOSE OU FREQUÊNCIA DE USO DO MEDICAMENTO DIFERENTES DA QUE CONSTA EM BULA (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO COM DOSE OU FREQUÊNCIA DE USO DO MEDICAMENTO DIFERENTES DA QUE CONSTA EM BULA (NÃO)..... 81
- GRÁFICO 5 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA A PACIENTE EM FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA A PACIENTE EM FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA (NÃO) 83
- GRÁFICO 6 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA À VIA DE ADMINISTRAÇÃO DIFERENTE DA RECOMENDADA (SIM) E QUE NÃO TIVERAM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA À VIA DE ADMINISTRAÇÃO DIFERENTE DA RECOMENDADA (NÃO)..... 85
- GRÁFICO 7 - PROFISSIONAIS QUE CONHECEM O SIGNIFICADO DO TERMO “*USO OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS” (SIM) E QUE NÃO CONHECEM (NÃO) 86
- GRÁFICO 8 - EVOLUÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES E NÚMERO DE MEDICAMENTOS SOLICITADOS DE 1999 A 2008 NO CEMEPAR. 88

GRÁFICO 9 – FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES ENVOLVIDOS NAS PRESCRIÇÕES <i>OFF LABEL</i> DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA	91
GRÁFICO 10 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO TOTAL DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> COM SOLICITAÇÕES ENVOLVENDO FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES APROVADAS PELO FDA E ANVISA	91
GRÁFICO 11 - FAIXA ETÁRIA ENVOLVIDA NAS PRESCRIÇÕES <i>OFF LABEL</i>	93
GRÁFICO 12 - NÚMERO TOTAL DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> COMPARADAS COM N ^o DE SOLICITAÇÕES ENVOLVENDO O USO EM PATOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA, LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA.....	98
GRÁFICO 13 - NÚMERO DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> , N ^o TOTAL DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> ENVOLVENDO POSOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA, ASSIM COMO O NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA	102
GRÁFICO 14 - NÚMERO DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> , N ^o TOTAL DE SOLICITAÇÕES <i>OFF LABEL</i> ENVOLVENDO FREQUÊNCIA DE USO DIFERENTE DA RECOMENDADA, ASSIM COMO O NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA	106

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	ORGANOGRAMA RESUMIDO DA SGS E CEMEPAR.	57
FIGURA 2 -	REGIONAIS DE SAÚDE DA SESA-PR NO ANO DE 2008.	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERFIL DOS FARMACÊUTICOS.....	71
TABELA 2 - FONTES DE INFORMAÇÃO DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA	72
TABELA 3 - TOTAL DE PRESCRIÇÕES ENVOLVENDO O USO <i>OFF LABEL</i> DE MEDICAMENTOS ENCONTRADAS NO CEMEPAR À PARTIR DE SOLICITAÇÕES REALIZADAS EM 2008	89
TABELA 4 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA	94
TABELA 5 - INFORMAÇÕES QUE CONSTAM NO DRUGDEX E BULA DOS MEDICAMENTOS APROVADOS NO BRASIL QUE FORAM PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA.....	95
TABELA 6 - OS CINCO MEDICAMENTOS MAIS PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA E AS PATOLOGIAS INFORMADAS NA SOLICITAÇÃO	97
TABELA 7 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA PATOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA.....	99
TABELA 8 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM DOSE/POSOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA	103
TABELA 9 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM FREQUÊNCIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA.....	108
TABELA 10 – NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS NAS SOLICITAÇÕES EM 2008 POR REGIONAL DE SAÚDE.....	109
TABELA 11 - MEDICAMENTOS RELACIONADOS COM USO <i>OFF LABEL</i> ENCONTRADOS NAS SOLICITAÇÕES DE MEDICAMENTOS	

REALIZADAS POR ORDEM JUDICIAL AO CEMEPAR NO ANO DE
2008 DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA..... 111

TABELA 12 - CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO *OFF LABEL* SOLICITADOS AO CEMEPAR DE ACORDO COM A CLASSE TERAPÊUTICA E FREQUÊNCIA DAS SOLICITAÇÕES . 113

LISTA DE SIGLAS

AF	- Assistência Farmacêutica
AIDS	- <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AJU	- Assessoria Jurídica
ATC	- <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNFC	- <i>British National Formulary for Children</i>
CACON	- Centros de Alta Complexidade em Oncologia
CIM	- Centro de Informação sobre Medicamentos
CEMEPAR	- Centro de Medicamentos do Paraná
CFF	- Conselho Federal de Farmácia
CID	- Código Internacional de Doenças
CNMM	- Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
CRF	- Conselho Regional de Farmácia
CRM	- Conselho Regional de Medicina
DEF	- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
DCB	- Denominação Comum Brasileira
DVAUD	- Divisão de Auditoria Médica
DVFAC	- Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade
EMEA	- <i>European Medicines Agency</i>
EUA	- Estados Unidos da América
EUM	- Estudos de Utilização de Medicamentos
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HAP	- Hipertensão Arterial Pulmonar
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	- <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
INS	- Instituto Nacional de Saúde

ISRS	- Inibidor da recaptção de serotonina
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ONG	- Organização não Governamental
PGE	- Procuradoria Geral do Estado
PR	- Paraná
RAM	- Reação Adversa a Medicamento
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos
RS	- Regional de Saúde
SESA	- Secretaria de Estado de Saúde
SGS	- Superintendência de Gestão de Sistemas de Saúde
SINITOX	- Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas
STF	- Supremo Tribunal Federal
SUS	- Sistema Único de Saúde
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UMC	- <i>Uppsala Monitoring Centre</i>
USP	- <i>United States Pharmacopeia</i>
UTIP	- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	16
1.1.2.1	No DVFAC /CEMEPAR	16
1.1.2.2	Nas Farmácias Comunitárias	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	REGISTRO DE MEDICAMENTOS	18
2.2	USO <i>OFF LABEL</i> DE MEDICAMENTOS	21
2.3	FARMACOVIGILÂNCIA E O USO <i>OFF LABEL</i>	30
2.4	O FARMACÊUTICO E O USO <i>OFF LABEL</i>	35
2.5	O USO <i>OFF LABEL</i> NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	38
2.6	O USO <i>OFF LABEL</i> NA POPULAÇÃO ADULTA	48
2.7	JUSTIFICATIVAS E CONSEQUÊNCIAS DO USO <i>OFF LABEL</i>	51
2.8	SOLICITAÇÃO PARA FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS REALIZADAS POR ORDEM JUDICIAL AO CEMEPAR	56
2.8.1	O Direito à Saúde no Brasil	59
2.8.2	Interferência do Poder Judiciário	60
2.8.3	Demanda Judicial no CEMEPAR	62
3.	METODOLOGIA DA PESQUISA ADOTADA	66
3.1	DESENHO DA PESQUISA	66
3.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA	68
3.2.1	População da Pesquisa	68
3.2.2	Amostra da Pesquisa	68
3.3	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	69
3.3.1	DVFAC/ CEMEPAR	69
3.3.2	Farmacêuticos	69
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	71
4.1	FARMACÊUTICOS	71

4.2	DVFAC/CEMEPAR.....	87
4.2.1	Faixa etária	91
4.2.2	Patologia	98
4.2.3	Posologia	101
4.2.4	Frequência de uso.....	106
4.2.5	Medicamentos com indicação de uso <i>off label</i> detectados no CEMEPAR.	107
4.2.6	Classificação ATC	113
5	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS	117
	APÊNDICES	132
	ANEXOS	139

1 INTRODUÇÃO

O uso *off label* é quando um medicamento é utilizado para uma indicação diferente da autorizada pelo órgão regulatório de um país (ANVISA, 2005a). A definição utilizada por Turner *et al.* (1998) descreve o uso para uma indicação terapêutica não descrita em bula em relação à dose, faixa etária, via de administração, contraindicação, e frequência de uso (WANNMACHER, 2007; KAIRUZ, 2007; GAZARIAN, 2007; WHO, 2007). No seu aspecto prático, trata-se de um uso não avaliado formalmente, sem evidências científicas, pois as evidências obtidas para uma determinada condição clínica podem não ser aplicadas à outra (STAFFORD, 2008).

Quando não existe aprovação de uso para determinadas indicações é porque faltam informações sobre sua segurança e eficácia. Entretanto, estudos podem estar sendo ou vir a ser conduzidos, e quando finalizados, se aprovados passarão a constar na bula do medicamento (ANVISA, 2005a). Observa-se que mesmo antes de obter ou não estas indicações adicionais, o medicamento é prescrito em situações não aprovadas. A prática da prescrição de medicamentos registrados para uso não aprovado é comum, com taxas de 40% em adultos e 60% em pacientes pediátricos na Austrália (GAZARIAN *et al.*, 2006). No Brasil, são poucos os estudos sobre o tema e grande parte realizados somente em hospitais.

Destacam-se, neste contexto, os custos de alguns tratamentos não aprovados, que muitas vezes envolvem medicamentos recém lançados no mercado, cujo custeio pode ser inviável para o paciente. A alternativa encontrada é solicitar ao Estado o fornecimento, que geralmente é recusado tendo em vista o não enquadramento nos protocolos de tratamento estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS), justificado pela falta de evidências sobre segurança e eficácia.

Diante destes aspectos resta ao paciente buscar a justiça para garantir seu direito constitucional, “*a saúde é direito de todos e dever do Estado...*”. O direito à saúde como direito à cidadania tem levado a centenas de ações judiciais obrigando ao Estado o fornecimento de medicamentos para diversas patologias incluindo usos não aprovados ou *off label*. O fato é que o cidadão deposita suas expectativas com relação à cura ou controle da doença em seu médico e no medicamento prescrito.

União, Estados ou Municípios alegam em suas defesas que não há como realizar o fornecimento de determinado medicamento necessário ao tratamento do autor da ação uma vez que as prescrições dos mesmos ferem os critérios adotados pelo MS.

Outra situação é a dispensação do medicamento com preços mais acessíveis em indicação *off label* obtidos na farmácia comunitária privada, onde o próprio paciente custeia o tratamento.

O farmacêutico é o profissional que atua na cadeia de utilização do medicamento com a responsabilidade de assegurar que o mesmo seja dispensado corretamente e que o paciente seja orientado com relação ao uso adequado. Desta forma, diante dos fatos este estudo investiga as condutas do farmacêutico frente ao uso *off label* de medicamentos.

Pretende-se com este estudo investigar a ocorrência de uso do medicamento para indicações não aprovadas, tendo em vista preocupações com a segurança e eficácia. A contribuição com a promoção da importância da farmacovigilância é um dos pontos principais, além de chamar a atenção para a conduta do profissional farmacêutico no momento da dispensação, podendo resultar em melhoria das orientações prestadas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Investigar a presença do uso *off label* de medicamentos nas solicitações de fornecimento de medicamentos da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade (DVFAC) do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) no ano de 2008 e avaliar o perfil de conduta do farmacêutico que atua em farmácia comunitária privada frente a este uso.

1.1.2 Objetivos Específicos

1.1.2.1 No DVFAC /CEMEPAR

- Analisar os pedidos de solicitação para fornecimento de medicamentos feitos ao CEMEPAR por ordem judicial no ano de 2008;
- Investigar a presença de medicamentos relacionados com indicação de uso *off label*;
- Identificar os medicamentos pleiteados com indicações de uso *off label*;
- Classificar as solicitações envolvendo o uso *off label*, em faixa etária, indicação de uso, posologia e frequência de uso diferentes da recomendada de acordo com informações das aprovações do *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);
- Investigar se os medicamentos envolvidos nas solicitações com indicação *off label* fazem parte dos programas de medicamentos gerenciados pelo CEMEPAR;
- Verificar se os medicamentos com indicações de uso *off label* possuem registro na ANVISA;
- Levantar qual a região do Estado responsável pelo maior número de solicitações com indicação *off label*;

1.1.2.2 Nas Farmácias Comunitárias

- Selecionar, de forma aleatória, farmacêuticos que atuam em farmácias comunitárias privadas no Estado do Paraná;
- Traçar o perfil do profissional farmacêutico, sujeito envolvido na pesquisa;
- Traçar o perfil de conduta do profissional farmacêutico frente ao uso *off label* de medicamento;

- Investigar as fontes de informações sobre medicamentos disponibilizados na farmácia com conteúdo para auxílio do profissional;
- Investigar a postura do farmacêutico frente ao preenchimento e encaminhamento do formulário de notificação de Reação Adversa a Medicamento (RAM) à ANVISA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS

O processo de registro ou licenciamento de um medicamento foi introduzido em resposta a possível toxicidade que um fármaco pode causar à população humana (KAIRUZ, 2007).

Nos Estados Unidos (EUA) a regulamentação de medicamentos iniciou em 1906 com o *Pure Food and Drug Act*, que avaliava somente o grau de pureza do fármaco. Este foi o embrião do atual *Food and Drug Administration* – FDA (Administração de Medicamentos e Alimentos) que obteve esta denominação somente em 1931. Em 1937 a ingestão de um elixir de sulfanilamida contendo o dietilenoglicol como solvente provocou insuficiência renal e morte de 107 crianças. A partir de 1938 ficou estabelecido que para liberação do medicamento para uso humano, o laboratório produtor deve demonstrar cientificamente sua segurança (OLIVEIRA, 1998).

Destaca-se em 1961 o acidente ocorrido com a talidomida que levou ao nascimento de milhares de crianças com má-formação congênita como resultado da exposição, ainda no útero, a um medicamento inseguro indicado para uso em mulheres grávidas. Este fato levou a ampliação do poder do FDA e das autoridades fiscalizadoras em todos os países, sendo que as legislações foram ampliadas de modo a exigir a comprovação da segurança e eficácia nos ensaios clínicos antes de permitir a disponibilização de um novo medicamento à população (PAGE, 2004; JAIN *et al.*, 2009).

Nos EUA, a regulação e controle dos medicamentos são feitos pelo FDA (KAIRUZ, 2007) e na Europa a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA - *European Medicines Agency*) é o órgão regulatório. No Brasil um medicamento somente poderá ser comercializado se for registrado no Ministério da Saúde (MS). O controle é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e o registro é concedido após comprovação científica de que é seguro e

eficaz para o uso a que se propõe (BRASIL, 1976). Estes órgãos são responsáveis pela elaboração de normas técnicas e pela avaliação, fiscalização e acompanhamento do uso dos medicamentos dentro de suas indicações (GOLDIM, 2007). Eles funcionam como uma barreira à entrada no mercado e uso de produtos não aprovados e não seguros, exigindo no processo de aprovação do medicamento evidências substanciais da eficácia e segurança para uma situação clínica específica (STAFFORD, 2008).

Quando o FDA aprova um produto, ele aprova também um “*Label*”, que em português traduz-se por “rótulo” ou “etiqueta” específica para esse produto. O rótulo aprovado é representado pela bula (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000), é uma demonstração de todo o processo de desenvolvimento do fármaco. Possui informações como farmacocinética e ações farmacológicas, eficácia e toxicidade, indicações aprovadas, descrição das reações adversas, instruções sobre dosagem, via de administração e população de pacientes que fará uso do medicamento (PAGE, 2004; KAIRUZ, 2007; DRESSER; FRADER, 2009). O termo *off label* faz referência a um uso que não consta neste rótulo e bula e vem sendo utilizado mundialmente, inclusive no Brasil, para descrever esta prática.

Embora existam diferenças entre os países nos detalhes dos processos de aprovação, e na realidade, algumas vezes nos resultados dos processos, as exigências e as expectativas atualmente estão muito mais uniformes e harmonizadas. As autoridades regulamentadoras prestam muita atenção às atividades e decisões uma das outras (PAGE, 2004). Para a aprovação os princípios são basicamente semelhantes: a empresa deve comprovar a qualidade, eficácia e segurança do medicamento quando utilizado na dose, patologia, via de administração e faixa etária recomendadas (STEPHENSON, 2006). Entende-se por eficácia o “*grau que determinada intervenção, procedimento, regime ou serviço produzem um resultado benéfico em condições ideais*”, sendo um requisito imprescindível para que um produto farmacêutico seja considerado um medicamento (SOBRAVIME, 2001).

Os estudos realizados para solicitação do registro e liberação de um medicamento no mercado são divididos em duas fases, a pré-clínica (não clínica) e a clínica. A fase pré-clínica de uma pesquisa é realizada em modelos celulares e animais, e deve gerar informações que permitam justificar a realização de pesquisas

em seres humanos, em resumo deve demonstrar possíveis aplicações terapêuticas e prever alguns riscos. A pesquisa pré-clínica deve fornecer também informações toxicológicas (aguda e crônica) sobre o novo fármaco (BRASIL, 1997).

A pesquisa clínica no Brasil é regulamentada pelas Resoluções nº 196/96 e nº 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). É obrigatória e deve atender exigências éticas e científicas, como por exemplo, o consentimento livre e esclarecido dos indivíduos envolvidos além de estar fundamentada em experimentações prévias que comprovem eficácia e segurança para uma situação clínica específica. Toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser avaliada por um Comitê de Ética e Pesquisa que emite um parecer sobre o estudo, visando à proteção contra danos e abusos (BRASIL, 1996).

A etapa clínica de pesquisa, realizada em seres humanos, é dividida em quatro fases sucessivas e escalonadas. Na fase 1 se investiga a segurança e tolerabilidade na espécie humana, realizada em voluntários sadios. Adicionalmente se obtém dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos (BRASIL, 1997).

Na fase 2 o objetivo é avaliar a eficácia terapêutica e segurança do produto, e pode ser utilizada para novos fármacos ou novas indicações para medicamentos já liberados para outros usos. Neste conceito trata-se de um “Estudo Terapêutico Piloto” onde doses já testadas como seguras nos estudos de fase 1 são utilizadas em pacientes afetados (número limitado) por uma determinada enfermidade (BRASIL, 1997). Estabelece a margem de segurança da dose do novo medicamento sobre a qual se realizará o estudo de fase 3 (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

Na fase 3 busca-se avaliar se os efeitos terapêuticos já observados têm significado clínico estatístico envolvendo grandes amostras de pacientes. Propiciam informações sobre efeitos colaterais ou adversos encontrados que serão utilizadas nas instruções de uso do novo fármaco (BRASIL, 1997). Estabelece a eficácia do novo medicamento em comparação com as alternativas disponíveis ou com o placebo, além de identificar e quantificar os efeitos indesejáveis mais frequentes. É a última etapa de avaliação de um medicamento antes da comercialização (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

O estudo de fase 4 é realizado depois que o medicamento já está no mercado e deve-se restringir a utilização às indicações autorizadas. Ele confirma o

valor terapêutico em um grande grupo de pacientes que utilizam o produto em situação menos controlada, além de estabelecer a incidência de reação adversa já conhecida ou identificar alguma que ainda não tenha sido registrada nos estudos anteriores, incluindo interações medicamentosas. Qualquer estudo que utilize um fármaco já autorizado para comercialização fora das indicações para as quais foi aprovado deve ser considerado pesquisa de novo medicamento (BRASIL, 1997).

Para fins de registro e de inclusões e alterações pós-registro a ANVISA conta com o auxílio de consultores *ad hoc* que são profissionais especialistas, pesquisadores e/ou professores universitários, sem conflitos de interesses, escolhidos pela Agência ou indicados por sociedades médicas consultadas, que avaliam as justificativas técnicas apresentadas pela indústria farmacêutica, além da eficácia e segurança do medicamento novo no país analisando os ensaios pré-clínicos e clínicos, bula, relatório de indicações e reações adversas, nova indicação terapêutica ou nova via de administração. Os pareceres são utilizados pela Agência como um dos fatores para deferir ou indeferir as petições de registro ou alterações. Avaliações de eficácia e segurança de pedidos de registro de medicamentos novos são solicitadas, após consulta prévia, para um mínimo de dois consultores e avaliações de inclusões e de alterações pós-registro são solicitadas para pelo menos um consultor (ANVISA, 2005d).

A avaliação realizada pelo FDA inclui uma análise científica dos resultados, documentos apresentados com o pedido, e visitas a locais de realização dos ensaios clínicos para inspecionar e validar as informações. Antes de um uso *off label* ser aprovado, segurança e eficácia devem ser demonstradas como na petição de aprovação inicial. Somente quando o fabricante recebe uma aprovação suplementar do FDA para a nova utilização ele pode anunciar ou promover o medicamento para o novo uso (NIGHTINGALE, 2003).

2.2 USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS

Alguns estudos concluídos após a aprovação inicial podem ampliar a indicação de um medicamento para outra faixa etária, outra patologia, assim como

pode restringir o que inicialmente se aprovou. Entretanto, depois que o medicamento é lançado no mercado o médico pode decidir utilizá-lo para uma indicação não prevista em bula baseado em estudos em andamento ou em situações onde acredite poder beneficiar o paciente. Muitas vezes o medicamento acaba sendo utilizado empiricamente, baseado em estudos não comprovados (ANVISA, 2005a) e fora de uma pesquisa clínica formal, diferente do previsto em legislação.

Embora a aprovação de uso do medicamento seja indicação específica, os órgãos reguladores como a ANVISA e FDA têm um papel limitado quando o medicamento está sendo comercializado (STAFFORD, 2008). Depois da sua aprovação para, pelo menos, uma indicação, pode acabar sendo prescrito de forma *off label* para outra condição, em uma população diferente, ou dose diferente daquela que foi aprovada (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004). Apesar disso, é recomendado pela ANVISA que sejam utilizados apenas para as indicações autorizadas no momento do registro (UFARM, 2006).

Um dos motivos que pode gerar esta situação é que durante o desenvolvimento de um novo medicamento, o fármaco pode ser promessa para diversos usos, e as empresas escolhem uma ou duas condições para focalizar a investigação. A facilidade de aprovação é o fator mais importante nessa decisão, e a empresa pode solicitar a aprovação para uma indicação restrita no sentido de aumentar a velocidade de entrada do medicamento no mercado. Em resumo, um medicamento pode ter uma indicação aprovada para ser um chamariz enquanto uma extensa campanha *off label* não é divulgada aos reguladores. O fato é que depois que um medicamento é aprovado para uma indicação chamariz, promoção aprovada e *off label* podem ocorrer concomitantemente (BERMAN, MELNICK, 2008).

No seu aspecto prático, a estratégia da indústria farmacêutica é utilizar de dois caminhos para a entrada do medicamento no mercado: um aprovado onde a indicação é realizada a partir de estudos utilizando as vias necessárias para aprovação regulamentar, ou as estratégias de "Publicações", que estimulam a prescrição *off label* por uso de pesquisas para disseminar a informação através da literatura médica mundial (BERMAN; MELNICK, 2008). Apesar de alguns destes usos não aprovados serem sedimentados em evidências concretas e por alguma razão ainda não aprovada, algumas utilizações podem ser de caráter duvidoso (PAGE, 2004).

O uso *off label* não ocorre somente com medicamentos introduzidos recentemente no mercado, mas também quando novos usos para antigos medicamentos são descobertos, e muitas vezes a nova utilização é muito diferente do que a indicação inicial, nesta perspectiva o medicamento pode ser legalmente prescrito, sem custos adicionais de estudos ao fabricante (TABARROK, 2009).

Diante deste fato o que se tem observado nos últimos anos é que as indústrias farmacêuticas vêm adotando manobras mercadológicas com a finalidade de ampliar o consumo de seus produtos afrontando os direitos fundamentais como o princípio da proteção e defesa a saúde e da dignidade da pessoa humana. Aproveitam-se do fato dos prescritores não serem obrigados a receitarem medicamentos apenas para os fins aos quais foram aprovados, e adotam estratégias que induzem o médico a prescrever para outros fins, onde a segurança e eficácia não foram confirmadas (CAIADO, 2005). Muitas vezes desenvolvem pesquisas que ficam aquém do padrão necessário para a aprovação dos órgãos regulatórios, e em seguida, informam aos médicos estes resultados estimulando desta forma a prescrição. Burlam a lei, pois justificam que somente divulgam resultados de pesquisas, ou seja, *marketing* disfarçado de pesquisa (ANGELL, 2008).

Prova disto é que em janeiro de 2009 a Eli Lilly, indústria farmacêutica, foi multada em US\$ 515 milhões por promoção não aprovada do antipsicótico Zyprexa[®] (olanzapina). O fato é que entre 1999 a 2003 a empresa treinou sua equipe de vendas para desconsiderar a legislação e promover o medicamento para usos não previstos em bula. A Lilly declarou-se culpada admitindo que sua estratégia de *marketing* foi ilegal (CURTISS, FAIRMAN, 2009).

Grande parte da promoção *off label* do Zyprexa[®] ocorreu nos serviços de atenção primária. No processo judicial, a Lilly foi obrigada a divulgar documentos internos que detalham as estratégias utilizadas para a promoção, sendo que a principal foi o uso de perfis hipotéticos de paciente nas visitas médicas, a maioria insuficientes para satisfazer os critérios diagnósticos de qualquer transtorno mental reconhecido, de acordo com o autor. Apesar de aprovado pelo FDA para tratamento agudo e de longo prazo do transtorno bipolar I e esquizofrenia, bem como a agitação associada com estas condições, o laboratório promoveu seu uso para pacientes nos quais os sintomas eram relativamente leves. Admitiu promoção do medicamento em população idosa para o tratamento da demência, incluindo Alzheimer, apesar de não

apresentar benefício quando comparado ao placebo em alguns estudos (SPIELMANS, 2009).

Recentemente, outro fabricante de medicamentos, a Pfizer concordou em pagar uma multa de US\$ 2,3 bilhões para encerrar uma ação civil e penal na Justiça dos EUA onde foi acusada de fazer promoção ilegal *off label*, de 13 medicamentos, entre eles o anti-inflamatório Bextra[®] (parecoxibe sódico), o antibiótico Zyvox[®] (linezolida), o antipsicótico Geodon[®] (cloridrato de ziprasidona monohidratado) e o anticonvulsivante Lyrica[®] (pregabalina). Estes medicamentos são aprovados no Brasil, e no caso do Bextra[®] injetável apenas para uso hospitalar (COLLUCCI, 2009). Este fabricante já havia sido multado em 2004 por promoção ilegal da Gabapentina (CURTISS; FAIRMAN, 2009; PSATY; RAY, 2009).

A promoção do medicamento para uso *off label* é proibida no Brasil de acordo com a Resolução RDC N° 102, de 30 de novembro de 2000. No seu aspecto prático a promoção, propaganda e publicidade devem ser limitadas às informações científicas e características do medicamento registradas junto a ANVISA (BRASIL, 2000). Existe grande dificuldade de fiscalização da propaganda que é realizada diretamente aos médicos nos consultórios e congressos, porém, algumas medidas são tomadas quando evidenciada, como ocorrido recentemente onde por meio da Resolução RE N° 1255, de 25 de abril de 2008, a ANVISA determinou a suspensão e recolhimento da propaganda da Schering-Plough que apresentavam posologia não compatível com a registrada para o medicamento alfapeginterferona (BRASIL, 2008).

Além disso, WANNMACHER (2007) e ANGELL (2008) fazem referências também às publicações de artigos científicos escritos por “autores fantasmas” financiados pela indústria farmacêutica (PSATY; RAY, 2008), onde o laboratório patrocina uma pesquisa mínima, prepara artigos para publicação especializada e paga a pesquisadores acadêmicos para colocarem seus nomes nestes artigos. Acrescenta-se a isso que estas pesquisas são mal elaboradas contendo somente informações que favorecem o medicamento, a partir disso, os artigos são amplamente divulgados aos prescritores no exercício da profissão, para que sejam persuadidos a prescrever. Destaca-se também patrocínio de congressos, conferências educativas, jantares entre outras formas de divulgação onde os autores

e outros especialistas normalmente descrevem com sucesso o uso do medicamento fora das indicações aprovadas (ANGELL, 2008).

Devido à existência de várias opções farmacêuticas para um mesmo fim, a promoção comercial é um dos fatores que influencia muito a prescrição de medicamentos tornando-se elemento essencial para a diferenciação entre os produtos. Os gastos da indústria farmacêutica com publicidade chegam a ser o dobro do que a indústria investe em pesquisa (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006). Portanto, o uso *off label* permite um crescimento nas vendas sem investimentos em pesquisas clínicas (LEVEQUÊ, 2008).

Sox (2009) reforça que os fabricantes relatam pouca motivação para assumir os enormes custos de ensaios para testar outros efeitos dos medicamentos aprovados que já estejam no mercado. No entanto, nem todos os usos não aprovados são resultados da promoção ilegal da indústria farmacêutica, ele pode muitas vezes ocorrer diretamente a partir da observação clínica ou “inovação terapêutica” (DOOLEY, 2007). Um exemplo típico foi a utilização precoce do propranolol no tratamento da hipertensão. Este β -bloqueador foi inicialmente aprovado para o tratamento da angina, entretanto, com base nas observações clínicas reconheceu-se que era eficaz na redução da pressão sanguínea em pacientes hipertensos. Ele foi utilizado durante muitos anos para esta indicação antes de ter sido aprovado para esta finalidade (PAGE, 2004). O ácido acetil salicílico também foi amplamente prescrito para reduzir os riscos de ataque cardíaco antes de ser aprovado para esta indicação. Existe extenso uso na oncologia, e terapias combinadas de antirretrovirais têm salvo muitos pacientes com HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (WILKES; JOHNS, 2008).

O clínico desempenha um papel importante na descoberta de indicações *off label* e reporte das observações. De acordo com Dooley (2007) grande parte das novas indicações para medicamentos aprovados são realizadas na prática clínica, ao invés de pesquisas envolvidas no desenvolvimento inicial do medicamento. Uma revisão avaliou a quantidade inicial e a descoberta de novos usos terapêuticos para medicamentos aprovados, sendo que, das novas indicações, aproximadamente 57% foram descobertas pelos médicos na prática clínica (DOOLEY, 2007).

Na Índia a prática da prescrição de medicamentos *off label* não é permitida (LEVÊQUE, 2008), no entanto ela não é proibida na maioria dos países incluindo o

Brasil. A indústria farmacêutica é autorizada a promover os produtos somente para o uso e indicações especificadas dentro da autorização de comercialização, as quais devem ser disponibilizadas aos médicos e outros profissionais de saúde (KAIRUZ, 2007). No entanto a prescrição realizada por profissional legalmente habilitado a prescrever não é proibida por lei e nesta perspectiva a ANVISA esclarece que este uso é feito sob total responsabilidade de quem prescreve podendo em algumas situações caracterizar-se como um erro, porém pode trata-se de uso correto ainda não aprovado. Destaca-se que em alguns casos esta indicação poderá nunca ser aprovada como no caso de doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos. O medicamento também pode ter indicação de uso aprovada em um país diferente da aprovada em outro (ANVISA, 2005a).

Apesar de toda polêmica o FDA formalizou em janeiro de 2009 o projeto de orientação flexibilizando as regras sobre a promoção dos usos *off label* de medicamentos aos médicos, outros profissionais de saúde e entidades, tais como planos de saúde e farmácia nos EUA. Na atual orientação do FDA, os fabricantes podem promover os usos *off label* de medicamentos quando forem baseados em estudos publicados na literatura científica. Apesar disso, a FDA prefere que os fabricantes procurem aprovação formal para todas as indicações promovidas. Este fato vem sendo criticado, pois de acordo com Curtiss e Fairman (2009) o cenário da literatura médica está repleta de exemplos de violação de integridade. Além disso, o *Medicare*, em novembro de 2008 expandiu a cobertura de fármacos utilizados em quimioterapia, onde muitos são utilizados de forma *off label* (CURTISS, FAIRMAN, 2009).

Um parecer técnico emitido por um conselheiro do Conselho Regional de Medicina do Paraná (CRM-PR) expressa que a bula serve somente como parâmetro de orientação geral, e o que prevalece é o melhor interesse do paciente com base nas evidências científicas que embasaram a receita médica, além de autonomia e a orientação do médico. Assinala ainda que o médico não tem obrigação de seguir o que está publicado em bula, pois a resposta em alguns pacientes é individual e específica (EMED, 2009).

No entanto, deve existir muita cautela pois casos fatais podem ocorrer após o uso do medicamento para indicações, posologia, faixa etária ou vias de administração não aprovadas, como o que ocorreu com uma criança no Distrito Federal, onde o médico prescreveu clonidina para terapia da baixa estatura (uso não aprovado) que levou a morte por intoxicação medicamentosa (GÓIS, 2003).

De acordo com WANNMACHER (2007) apesar da prescrição não ser ilegal, só deve ser utilizada quando fizer parte de uma pesquisa formal ou houver o consentimento esclarecido do paciente; quando existir comprovação de eficácia ou em situações onde os potenciais benefícios superem os riscos. A revisão científica das provas de eficácia e segurança que as reguladoras pesam antes da aprovação para uma indicação protege o paciente, e com o uso *off label* muitas vezes esta proteção não existe (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004).

Várias propostas de regulação do uso do uso *off label* foram sugeridas, e nesta perspectiva alguns defendem uma autorização prévia para todas as indicações *off label*, onde um órgão patrocinado pelo governo federal decide quais indicações são justificadas (ANSANI *et al.*, 2006).

No sistema sugerido por Gillick (2009), deve haver preocupação somente com medicamentos *off label* de alto custo ou potencialmente perigosos. De acordo com o autor não se justifica controlar todos os medicamentos que são utilizados com indicação diferente da recomendada, principalmente medicamentos com poucos efeitos colaterais e de baixo custo. Sugere-se que as prescrições de alto custo sejam acompanhadas por um formulário indicando a condição para a qual o medicamento está sendo prescrito; que exista intensificação do sistema de vigilância pós comercialização, e que sempre haja um termo de consentimento esclarecido para o paciente. Diante destas medidas, de acordo com o autor, o paciente está amparado pelos benefícios de novas terapias, tendo em vista que o uso *off label* continua a crescer e se menosprezado pode submeter o paciente a riscos importante que contribuem para aumento das despesas médicas, morbidades e mortalidades.

Mossman (2009) discorda de alguns analistas que sugerem que a prescrição *off label* seja equivalente à experimentação humana. Para o autor na pesquisa clínica o pesquisador investiga hipóteses para obter um conhecimento generalizado, ao passo que a terapia médica visa beneficiar pacientes individuais.

Wilkes (2008) reforça a importância do consentimento informado do paciente antes de se executar um teste, iniciar um tratamento especial ou tratamento que envolva incertezas. O médico deve desta forma divulgar a natureza da intervenção, prós e contras da intervenção, alternativas e prós e contras das alternativas, cumprindo desta forma com as obrigações éticas. Neste contexto é importante que o paciente participe do processo de tomada de decisões médicas em situações de incertezas que é essencial para respeitar a sua autonomia (WILKES, 2008).

Gazarian *et al.* (2006) publicaram orientações para ajudar os profissionais de saúde julgar a adequação de um tratamento *off label*. Suas recomendações são baseadas na avaliação das evidências que sustentam utilização indevida e na identificação de categorias de prescrição *off label* (rotina, uso no âmbito da investigação formal, e uso excepcional). Para divulgação de informações oportunas e precisas para os médicos, Levêque (2008) sugere a criação nos EUA de um centro independente de informação sobre o fármaco, que acompanha os estudos *off label* e atualizar as informações sobre o medicamento.

Nos últimos anos, o processo de aprovação do FDA também tem sido alvo de fortes críticas. Um reporte do Instituto de Medicina cita problemas de segurança com medicamentos aprovados, por exemplo, o rofecoxibe (Vioxx[®]), como prova de que o regulamento do FDA se tornou extremamente permissivo. Em contrapartida, algumas organizações dos direitos dos pacientes vêm criticando o FDA por bloquear a aprovação de medicamentos novos chamados por eles de medicamentos potencialmente salvadores de vidas (JACOBSON; PARMET, 2007).

Habitualmente, medicamentos que estão sob investigação só podem ser utilizados dentro de um ensaio clínico controlado. Porém o FDA pode aprovar o uso fora dos ensaios clínicos para doenças potencialmente fatais, quando não houver alternativa de tratamento comparáveis, os ensaios clínicos do fármaco estiverem em curso, e aprovação formal do FDA para o medicamento estiver sendo solicitada. O FDA pode negar o uso compassivo se as provas científicas não fornecem uma base razoável para concluir que a medicamento pode ser eficaz para o seu uso pretendido ou se ele acrescenta um risco razoável e significativo de doença (JACOBSON; PARMET, 2007).

Se os médicos prescrevem um medicamento não aprovado, eles serão obrigados a informar os pacientes sobre o que se conhece e o que não se sabe

sobre ele. Se, entretanto, um medicamento não aprovado revela-se ineficaz, perigoso, ou ambos, o consentimento informado pode não ser suficiente para proteger os médicos da reclamação de responsabilidade por prescrever um tratamento fora do padrão de atendimento. Por outro lado, os pacientes que não respondem às terapias padrão podem fazer reivindicações de que não foram informados sobre alternativas e tratamentos não aprovados (JACOBSON; PARMET, 2007).

O uso *off label* de medicamentos é frequente em populações especiais, como crianças e mulheres grávidas pelo fato de que os ensaios clínicos não são rotineiramente realizados nestas populações. Poucos estudos são realizados em pacientes pediátricos, porque é necessário o consentimento informado e autorização dos pais ou tutores das crianças, o que muitas vezes dificulta os ensaios. Além disso, não existe incentivo financeiro para as empresas farmacêuticas realizarem ensaios com a população pediátrica, ou seja, as empresas não terão um retorno monetário com as vendas para cobrir os custos dos ensaios clínicos. Ensaios não são realizados em mulheres grávidas, devido ao potencial para efeitos teratogênicos ao feto, não se sabe quais os problemas de segurança podem surgir, portanto faltam voluntárias. Apesar disto, chama a atenção a tragédia da talidomida como um lembrete da importância de se criar uma forma de avaliar a segurança com o uso de medicamentos nestas populações sensíveis (DOOLEY, 2007).

GAZARIAN (2006) reporta em seu artigo que o uso *off label* de medicamentos é uma prática comum, com taxas de até 40% em adultos e até 90% em pacientes pediátricos na Austrália. Um estudo constatou que nos EUA 21% dos medicamentos prescritos são utilizados para indicações não aprovadas pelo FDA. Entre os medicamentos com indicação *off label*, 73% não possuíam evidências de eficácia clínica e apenas 27% apresentavam fortes evidências científicas. Em oncologia, onde geralmente encontram-se medicamentos de custos elevados com efeitos secundários graves, cinco dos medicamentos mais amplamente prescritos foram utilizados com indicações *off label* em 50% dos casos (GILLICK, 2009).

2.3 FARMACOVIGILÂNCIA E O USO *OFF LABEL*

A espécie humana busca medicamentos para o tratamento de suas doenças desde épocas remotas. Entretanto, a partir da segunda metade do século XX, o uso de medicamentos com finalidades curativas vem aumentando de maneira espetacular, paralelo ao apogeu da indústria farmacêutica. O crescimento da oferta de medicamentos disponíveis tem permitido o tratamento de algumas enfermidades anteriormente consideradas incuráveis, bem como a melhora sintomática de certas doenças agudas ou crônicas (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

Com a administração de um medicamento, pretende-se obter um efeito benéfico, no entanto eles também podem produzir efeitos indesejáveis (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002). Apesar da existência de numerosos relatos prévios, foi a tragédia da talidomida em 1961 que marcou o início de uma nova era no controle das Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) (ROZENFELD, 1998).

Diante deste e outros fatos foram realizados os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança e a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre RAMs, definida pela OMS como qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade. O propósito foi desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente RAM desconhecidas ou pouco estudadas. O resultado destes esforços foi a criação do atual Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) na Suécia, que é a base de dados internacional de notificação de RAMs recebidas dos centros nacionais que realizam a vigilância pós-comercialização ou farmacovigilância (OMS, 2005).

A Farmacovigilância é a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outro problema relacionado a medicamentos, utilizada para obter informações sobre o uso real do fármaco para determinada indicação, assim como a aparição de efeitos

indesejáveis (SEVALHO, 2003). RAM inclui não somente aquelas reações que ocorrem durante o uso normal do medicamento, mas também devido ao uso *off label* (WHO, 2007).

A ANVISA desde sua criação, em 1999, estabeleceu a área de Farmacovigilância que faz parte do setor de Vigilância em Eventos Adversos e Queixas Técnicas. É responsável por planejar, coordenar e supervisionar o processo de formulação e desenvolvimento das normas técnicas operacionais e das diretrizes sobre uso seguro e vigilância de medicamentos (ANVISA, 2005c).

Entre as estratégias em curso, a ANVISA possui os programas de Hospitais Sentinelas e Farmácias Notificadoras para obter informação sobre o desempenho e segurança de produtos para saúde (ANVISA, 2005c). O profissional de saúde, ante as queixas dos usuários, notifica ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) problemas relacionados aos medicamentos que é então encaminhado para o UMC (ANVISA, 2005b). Nesta perspectiva, destaca-se a importância da notificação de RAMs pelo uso aprovado e *off label* de medicamentos além da importância de promover um acompanhamento especial por parte dos farmacêuticos aos pacientes que utilizam medicamentos com indicações diferentes das que foram aprovadas. Complementando, em 2009 foi publicada uma resolução da ANVISA que obriga os detentores de registro de medicamentos a desenvolver ações de farmacovigilância no Brasil (BRASIL, 2009).

As RAMs são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito. Além disso, elas afetam negativamente na qualidade de vida do paciente, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico, aumentam custos, podendo, também, atrasar os tratamentos, uma vez que podem assemelhar-se a enfermidades (MAGALHÃES; CARVALHO, 2003). A utilização de medicamentos de forma *off label* está associada a um risco aumentado de reações adversas, em relação às indicações autorizadas (DUARTE; FONSECA, 2008) e em crianças pode estar associada a um aumento da gravidade das RAMs (BERMAN; MELNICK, 2008).

Exemplificando, o analgésico Duract[®] (bromfenac), foi aprovado para tratamento da dor aguda, por curto período (menos de dez dias), contudo, alguns médicos prescreveram Duract[®] de forma *off label* por longa duração. Este uso prolongado, diferente do recomendado causou insuficiência hepática, e retirada do

mercado menos de um ano após sua aprovação. Outro exemplo é o supressor de apetite Pondimin® (fenfluramina), aprovado para utilização em curto prazo, foi amplamente prescrito associado à fentermina e utilizado em longo prazo. A combinação "fenfluramina-fentermina" foi extensamente prescrita para tratamento da obesidade de forma *off label*, antes de ser descoberta sua capacidade de danificar a válvula cardíaca (WILKES, 2008).

As RAMs conhecidas para usos aprovados são descritas na bula e resultam da observação realizada durante os ensaios clínicos e comercialização. Ao utilizar um medicamento fora do recomendado, existem preocupações relativas à segurança do paciente e custo para o sistema de saúde, tendo em vista que os riscos são imprevisíveis pois os medicamentos podem estar sendo utilizados em uma determinada população ou doses diferente pela primeira vez (DOOLEY, 2007).

Um estudo analisou as publicações realizadas de janeiro de 1966 a novembro de 2003 nos bancos de dados computadorizados *Medline* da *Pubmed*, e *Lilacs* e encontrou que o uso *off label* de medicamentos em pediatria esteve significativamente associado com a ocorrência de RAMs (SANTOS; COELHO, 2004). As RAMs são um problema significativo em pacientes pediátricos de todas as idades, podendo apresentar-se similares às dos adultos, além de causar problemas relacionados ao crescimento e desenvolvimento (CHOONARA, 2006).

A incidência de RAMs relacionadas ao uso *off label* de medicamentos, observada em um estudo prospectivo de farmacovigilância feito em pacientes ambulatoriais com menos de 16 anos (n=1419, sendo que 601 estavam utilizando medicamento *off label*) na França, foi de 1,41% (20 RAM's relatadas) na população total do estudo e de 2% em pacientes expostos a no mínimo uma prescrição *off label*. Os fármacos envolvidos nas reações adversas foram antibióticos (amoxicilina+clavulanato, oxacilina, cefalosporinas, claritromicina), vacina (pentavalente, influenza e bacteriana oral), fenobarbital, racecadotril, betametasona, clomipramina, domperidona e fenspirida. As RAMs observadas foram principalmente gastrintestinais, cutâneas, neurológicas, febre e rinite. Nenhuma destas reações foi grave (causou morte ou hospitalização) e o autor reporta que apesar de estarem relacionadas ao uso *off label*, o risco torna-se aceitável se estudos adicionais comprovem potenciais benefícios de tal uso (HOREN; MONTASTRUC; LAPEYRE-MESTRE, 2002).

Dependendo da indicação clínica e dos efeitos tóxicos, pode ser adequada a condução de ensaios clínicos para estabelecer o risco/benefício dos diferentes medicamentos. No entanto, em algumas ocasiões um ensaio clínico pode não ser necessário, pois vem sendo demonstrado com ações de farmacovigilância ser possível causador de um determinado dano, como por exemplo, o ácido acetilsalicílico, suspeito de estar relacionado com os casos de síndrome de Reye, onde a simples orientação de não se utilizar em criança praticamente eliminou esta síndrome (CHOONARA, 2006).

Autoridades regulatórias no mundo todo têm estabelecido os sistemas de notificação espontânea com finalidade de facilitar a detecção de novas RAMs, dirigido especificamente a pacientes adultos onde a maioria das RAMs ocorrem. O sistema tem, entretanto, coletado sinais em relação a RAMs que ocorreram em pacientes pediátricos que levaram a mudanças no licenciamento e também orientações sobre o uso em situações específicas (CHOONARA, 2006).

Notificações espontâneas encaminhadas à EMEA registradas no banco de dados nos anos de 2002 a 2004 mostrou ocorrência de 820 RAMs graves suspeitas em crianças que receberam um medicamento não aprovado, 130 das quais foram fatais e 361 resultaram em hospitalização prolongada. Outro estudo de relatos espontâneos em crianças suecas durante o período de um ano identificou 158 reações, das quais 42,4% ocorreram com o uso *off label* que foram com mais frequência consideradas graves, e estavam relacionadas principalmente devido ao uso em uma faixa etária não aprovada ou dose. Uma análise de prescrições destinadas a crianças hospitalizadas também encontrou um risco aumentado de RAM com frequência de 6% em prescrições *off label* e 3,9% com uso aprovado. Uma revisão encontrou que 23-60% do total de prescrição *off label* ou não licenciada eram associadas a uma RAM (GAZARIAN, 2007).

Um estudo realizado em um hospital de referência pediátrica no Brasil investigou a potencial relação entre o uso *off label* do medicamento e efeitos adversos. Ao todo, 8 em cada 10 crianças receberam uma prescrição de medicamentos sem licença ou *off label*. De um total de 1450 prescrições, 623 (43%) envolveram tanto uso licenciado (80) como *off label* (543). O tipo mais frequente de uso *off label* encontrado foi dose/frequência, sendo que antibióticos ceftriaxona e oxacilina estavam envolvidos em 73% e 86% respectivamente, em prescrições com

doses acima das recomendadas. No entanto, ao analisar os casos, Santos *et al.*(2008) concluíram que como os medicamentos foram principalmente prescritos para crianças com pneumonia grave, a dose mais elevada é justificável. Paracetamol, em contrapartida, foi administrado em 64% dos casos em uma dosagem menor, o que pode levar a gestão inadequada da dor ou febre. Além disso, o uso *off label* do medicamento foi associado a um risco 2,4 vezes maior de ocorrência de RAMs (SANTOS *et al.*, 2008).

O resultado das notificações, quando atinge determinado nível, geram as Ações de Farmacovigilância. Uma destas ações foi publicada pela ANVISA em 2004 sobre a ocorrência de hepatite fulminante associada ao uso de flutamida em mulheres. Flutamida é um antiandrogênico indicado unicamente para o tratamento do câncer de próstata em estágio avançado e vem sendo utilizado para o tratamento de alopecia, hirsutismo e acne em mulheres (ANVISA, 2004), ou seja, usos não aprovados ou *off label*. O risco de reação adversa é desconhecido para a saúde do paciente tendo em vista estar sendo utilizado em uma população que não fez parte dos ensaios clínicos. A ANVISA recebeu notificações de cinco casos de hepatite fulminante em mulheres jovens que faziam uso da substância no tratamento da acne. Além disto, são prescritas por dermatologistas também para a queda da cabelo em mulheres (ANVISA, 2004).

Análises realizadas nos registros do Centro de Farmacovigilância na França em um período de 5 meses encontrou que de 642 medicamentos envolvidos em RAMs, 7,3% estavam relacionados ao uso *off label*, 5% relacionados a posologia inadequada, e 3% relacionados a duração do tratamento incorreta e 1% contraindicações. A conclusão do estudo é que as RAMs estiveram presentes em maior frequência quando o medicamento foi utilizado de forma diferente da recomendada (BÉRA; BÉRA; LEKA, 2005).

O uso desnecessário, assim como a utilização de fármacos em situações contraindicadas, expõem os pacientes a riscos de RAM além de intoxicações medicamentosas, constituindo-se, portanto, em causa de morbidade e, inclusive de mortalidade, muito significativa. As RAMs têm um impacto adverso considerável na saúde da população e nos gastos com saúde (ARRAIS, 2002).

A grande importância do acompanhamento do paciente é investigar a possibilidade da ocorrência de RAM desconhecida ou pouco descrita na literatura

contribuindo com as autoridades sanitárias nas tomadas de decisões relacionadas à segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos (ZUBIOLI, 2001).

2.4 O FARMACÊUTICO E O USO *OFF LABEL*

Um estudo realizado no Reino Unido que avaliou as atitudes do farmacêutico (n= 482) ao receber uma prescrição *off label* de medicamento, mostrou que naquele país 73% dos profissionais estão familiarizados com o termo, e através da experiência profissional na dispensação aprendeu a reconhecer uma prescrição *off label* (64%). Parte destes profissionais, 40%, reconheceu existir dispensação de medicamento para crianças onde não existe recomendação de uso para determinada faixa etária, ocorrendo com maior frequência, de acordo com os relatos, com as classes de fármacos anti-histamínicos, analgésicos e β_2 -agonistas inalados. A falta de informações sobre a dose recomendada para o uso pediátrico é a maior preocupação destes profissionais (60%). Outra preocupação esteve relacionada a ocorrência de reações adversas (36%) e a falta de informações sobre estudos clínicos (32%) (STEWART *et al.*, 2007).

O uso *off label* na população pediátrica destaca-se pela falta de informações sobre posologias para esta faixa etária. Além disto, muitas vezes também existe a falta de preparação farmacêutica adequada para administração nestes pacientes. No Brasil é permitido que o farmacêutico realize a transformação de especialidade farmacêutica, em caráter excepcional quando da indisponibilidade da matéria prima no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração e ou forma farmacêutica compatíveis com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição (BRASIL, 2007).

Farmacêuticos são os profissionais de saúde habilitados a realizar a manipulação extemporânea e esta habilidade atualmente é requisitada por vários grupos de pacientes, particularmente aqueles com dificuldade de engolir uma forma sólida tais como pacientes idosos e pediátricos e aqueles que necessitam de administração nasogástrica (KAIRUZ, 2007).

Para exemplificar esta situação, no Brasil a ANVISA aprovou o uso do medicamento a base de sildenafil para tratamento da disfunção erétil e hipertensão arterial pulmonar em pacientes adultos. A indústria disponibiliza no mercado comprimidos de 20, 25, 50 e 100 mg de citrato de sildenafil, e apesar de não aprovado para menores de 18 anos, ele é amplamente utilizado em crianças com hipertensão arterial pulmonar. No entanto, a grande problemática é que esses pacientes não possuem apresentação farmacêutica adequada (líquida) para administração. Na ausência de forma líquida adequada geralmente se recorre à práticas que incluem: fracionamento ou trituração do comprimido e abertura das cápsulas para a administração oral. É também comum a preparação extemporânea do pó na forma de papéis (saquinhos) adicionando um diluente como a lactose à partir do medicamento disponível comercialmente (comprimidos triturados ou cápsulas abertas). No entanto, a simples alteração da forma farmacêutica pode originar situações adversas como a observada em um estudo que analisou preparação em pó realizada por três farmácias no Rio de Janeiro durante o mês de abril de 2008, usando HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). O estudo concluiu que a maioria dos pacientes que necessitam de tratamento são passíveis de não receber a dose correta do medicamento, e é difícil prever as consequências dessa prática para esses pacientes, além disso, reforça a necessidade de se verificar as práticas de manipulação no Brasil (SOUZA, CABRAL, HUF, 2009).

Os riscos da manipulação *off label* também podem incluir formulações usadas incorretamente, cálculos e seleção de ingredientes incorretos, uso de quantidades incorretas, e produção de produtos não estáveis. Acrescenta-se a estas preocupações o fato de que muitas vezes é o próprio paciente ou responsável que realiza esta alteração da forma farmacêutica, sendo que as consequências podem ser fatais. Em 2000 um bebê morreu na Inglaterra após receber um medicamento *off label* que continha clorofórmio, incorretamente selecionado resultando na fatalidade. Preparações de compostos tópicos também podem ser fatais: um estudante de 22 anos morreu após aplicação de um gel contendo 10% de lidocaína, 10% de tetracaína e uma quantidade não conhecida de fenilefrina que foi extemporaneamente preparada por um farmacêutico (KAIRUZ *et al.*, 2007).

Também existem implicações relacionadas a estabilidade assim como alterações na farmacocinética dos produtos preparados de forma *off label*. Pelo fato

de se alterar as características originais de um medicamento para adequá-lo a outra forma para administração não se pode garantir a mesma estabilidade. É necessário a realização de novos estudos para afirmar se o mesmo mantém suas características. A adaptação de uma forma farmacêutica em outra pode, por exemplo, modificar o processo de absorção determinado através dos estudos para aquele medicamento além de conter excipientes que são impróprios para serem administrados por outra via. A trituração de comprimidos e dispersão em veículos adequados é um método frequentemente usado para manipulação de medicamentos *off label*, sendo necessário a adição de excipientes como agentes suspensores, conservantes antimicrobianos para assegurar a estabilidade do produto, além de flavorizantes e edulcorantes para melhorar a palatabilidade. Estas formulações podem ser complexas e conduzir a uma dose imprecisa devido a formação de precipitados que não se dispersam rapidamente sob agitação. Excipientes dos comprimidos solúveis liberados a partir de um produto de formulação líquida pode alterar o pH da preparação resultando em precipitação, instabilidade e degradação (KAIRUZ *et al.*, 2007).

Na Austrália, o interesse de médicos e farmacêuticos por uma terapêutica individualizada, sob a forma medicamentos manipulados cresceu muito nos últimos tempos. No entanto, também houve um aumento no número de casos relatados de danos associados a esses medicamentos. Um exemplo foi que em agosto de 2007 houve o reporte de três casos de câncer endometrial em pacientes que fizeram o uso de hormônios bioidênticos na terapia de reposição hormonal levantando a possibilidade de que a dose de progesterona tenha sido inadequada, assim resultando em hiperplasia endometrial em resposta ao componente estrogênico. Este evento levanta questões sobre como a manipulação de medicamentos está regulada, e como aqueles que prescrevem e dispensam medicamentos avaliam sua segurança, qualidade e eficácia (FOIS; MEWES; MCLACHLAN, 2009).

A ausência de processos para avaliação da qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos justificam uma revisão das atividades e responsabilidades dos prescritores, farmacêuticos e legislação relacionada à manipulação de medicamentos. Prescritores de medicamentos manipulados devem avaliar as provas de eficácia, segurança e qualidade e prescrever fórmulas baseadas em evidências, avaliando os potenciais riscos associados à sua utilização (FOIS; MEWES;

McLACHLAN, 2009). Fois, Mewes e McLachlan (2009) sugerem ser importante o desenvolvimento de guias de prescrição *off label* para considerar questões de qualidade farmacêutica, além do desenvolvimento de estratégias educativas de informação ao consumidor e um código de prática para farmacêuticos que trabalham com manipulação.

Diante dos fatos, as adequações das formas farmacêuticas podem levar a um aumento da toxicidade, efeitos secundários indesejáveis, diminuição da eficácia, pouca aceitação pelo paciente devido à alteração do gosto, além dos potenciais riscos para trabalhadores da saúde. Além disso, não se garante que a dose correta seja administrada pois podem ocorrer erros na preparação e administração. (SOUZA; CABRAL; HUF, 2009).

A prescrição *off label* afeta a responsabilidade profissional do médico e a do farmacêutico que dispensa o medicamento. Mesmo se uma indicação *off label* for considerada aceitável, a responsabilidade de uso é dividida entre os profissionais de saúde. Nem todas as categorias de prescrição *off label* apresentam o mesmo nível de risco, mas em alguns casos, o farmacêutico pode recusar-se a dispensar um medicamento para uso *off label* que considerar inseguro ou inadequado (LEVÊQUE, 2008).

2.5 O USO OFF LABEL NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Muitos fármacos passam através do processo de registro sem serem avaliados em crianças. Os produtos registrados frequentemente contêm informações como “*não recomendado para uso em crianças*” ou “*nenhuma evidência para uso em criança*”. Isto geralmente é resultado de ausência de informações sobre este uso ao invés de razões específicas para o medicamento não ser utilizado (MCINTYRE, 2000).

Curiosamente, apesar do atual sistema de investigação e regulação de medicamentos ter sido inicialmente desenvolvido em resposta à ocorrência de “acidentes farmacológicos” ocorridos em crianças (DUARTE; FONSECA, 2008),

acredita-se que apenas um terço dos medicamentos comercializados tenham sido estudados de forma adequada nesta população (ROBERTS, 2003).

Diante deste fato, a prescrição de medicamentos *off label* é generalizada na população pediátrica (GAZARIAN, 2007), sendo que cerca de 50% a 75% dos medicamentos utilizados não foram estudados adequadamente para disponibilizar informação de uso em crianças (ROBERTS *et al.*, 2003; BERMAN; MELNICK, 2008).

As empresas farmacêuticas normalmente avaliam o potencial de novos medicamentos em pacientes com idade entre 18 e 65 anos, e não existe exigência legal, na maioria dos países de que sejam testados e licenciados em outras populações como crianças, idosos e gestantes (BALDWIN; KOSKY, 2007). Uma exceção é a União Européia que a partir de 2007, tornou obrigatória a existência de testes em crianças (LINDELL-OSUAGWU *et al.*, 2009).

Dentre as justificativas para a falta de estímulo comumente relatada para a não realização de estudos pediátricos, estão os custos elevados dos ensaios clínicos comparados ao tamanho do mercado potencial; a dificuldade de encontrar número suficiente de pacientes para significância estatística; o longo tempo que um estudo pediátrico pode prolongar o processo de aprovação de um novo medicamento importante; a complexidade dos aspectos éticos associados com a pesquisa em crianças; a escassez de investigadores farmacológicos pediátricos qualificados, necessidade de que os estudos sejam realizados nas diferentes sub populações pediátricas (CARVALHO *et al.*, 2003; DUARTE, 2006; PINTO; BARBOSA, 2008), necessidade de procedimentos não invasivos, microensaios com pequena quantidade de amostra, dificuldade de prever o efeito em longo prazo e o fato de que os médicos que tratam crianças prescreverem os medicamentos disponíveis no mercado sem estarem preocupados com a realização de estudos dessa natureza (CARVALHO *et al.*, 2003).

O grupo etário mais jovem, como os recém nascidos, são os mais afetados pela falta de informações, e diante destes aspectos, as prescrições normalmente são realizadas na forma de tentativa e erro (ROBERTS *et al.*, 2003). Outro fator importante é a falta de pressão ou estímulo dos órgãos oficiais de controle de medicamentos nas últimas décadas (CARVALHO *et al.*, 2003).

Normalmente as prescrições para estes pacientes são realizadas por simples extrapolação das informações obtidas para pacientes adultos, sem efetuar

nenhum estudo clínico pediátrico como cinética, pesquisa de dose ou estudo de formulação (STURKENBOOM *et al.*, 2008).

A população pediátrica apresenta várias diferenças fisiológicas quando comparadas com o adulto, e não devem ser tratadas como "*homens e mulheres em miniatura*" ou "*pequenos adultos*" (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004; GAZARIAN, 2007). Estas diferenças ocorrem desde os recém-nascidos prematuros até os adolescentes, pois 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, toxicidade e doses utilizadas (WHO, 2007). Em resumo, são encontradas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas principalmente com o crescimento, desenvolvimento e processos metabólicos (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004; GAZARIAN, 2007). 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).

Neste contexto, as crianças são referenciadas por alguns autores como "*órfãos terapêuticos*", termo originalmente utilizado em 1963 por Harry Shirkey (SHIRKEY, 1999; ROBERTS, 2003), pois são geralmente excluídas de ensaios clínicos para desenvolvimento dos medicamentos, que acabam sendo utilizados de forma questionável tendo em vista não serem apropriadamente avaliados (MEINERS, BERGSTEN-MENDES, 2001).

De acordo com o FDA, pode ser possível extrapolar para crianças somente os resultados relativos à eficácia de medicamentos obtidos com adultos, desde que o curso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes nos dois grupos. Porém, estas informações sobre eficácia devem ser complementados com ensaios farmacocinéticos em crianças. O mesmo não se aplica à avaliação da segurança que não pode ser extrapolada porque os medicamentos poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população. Além do mais, a informação precisa sobre as doses nos diferentes grupos etários é de extrema importância, devido ao risco da utilização de posologias não adequadas (DUARTE, FONSECA, 2008).

Nos últimos anos têm-se verificado uma preocupação crescente com a falta de provas relativas à eficácia e segurança dos fármacos utilizados nas crianças

onde quase todos os medicamentos prescritos são os mesmos que foram originalmente desenvolvidos para adultos (STURKENBOOM *et al.*, 2008). Nesta perspectiva, é reconhecido que tal situação é antiética pois as crianças não têm acesso à medicamentos devidamente avaliados (AUBY, 2008). Por muito tempo, os ensaios clínicos foram evitados para protegê-las, e esta proteção tem suas raízes no Código de Nuremberg que permite apenas que as investigações clínicas sejam realizadas em indivíduos que são capazes de consentimento (TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NUREMBERG, 1947). Neste caso, o consentimento informado depende de um representante legal (pais ou tutores), que deve saber tanto quanto necessário, as características do procedimento, tratamentos alternativos e potenciais complicações que podem acontecer (MAID *et al.*, 2008).

Embora seja totalmente compreensível o receio de gerar danos no momento da realização dos testes, no seu aspecto prático resulta em situação paradoxal da substituição de uma investigação clínica eticamente adequada e devidamente concebida com hipóteses claras, conduzida de modo a obter respostas mensuráveis e resultados objetivos, pelo uso do medicamento por várias vezes em vários pacientes sem registros ordenado dos critérios de uso e dos resultados obtidos (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004; MAID *et al.*, 2008).

Nos Estados Unidos o Instituto Nacional de Saúde (INS) contempla sob uma lei, que a inclusão de crianças nos testes clínicos pode ser realizada a menos que existam "razões éticas ou científicas para serem excluídas". Além disso, o FDA recomendou em 1998, que novos medicamentos a serem introduzidos no mercado sejam previamente avaliados por "Testes Clínicos na População Pediátrica", a fim de determinar a sua segurança, eficácia e a dose correta". Também a Academia Americana de Pediatria através do seu Comitê de Ética participa ativamente na supervisão do desenho de estudos clínicos realizados em crianças e emite suas recomendações (MAID *et al.*, 2008).

Nos Estados Unidos, a partir de 2002, um decreto, o *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) passou a fornecer um incentivo de seis meses de exclusividade de comercialização para os fabricante que realizem estudos em crianças (WHO, 2007), no entanto, não existe obrigatoriedade.

Os estudos clínicos pediátricos resultam em melhor compreensão sobre a farmacocinética dos medicamento nesta população, dose, e aumento da segurança

(ROBERTS *et al.*, 2003; AUBY, 2008). O FDA reforça que as indústrias devem buscar aprovação para todas as indicações, e que indicações não aprovadas não façam parte das bulas dos medicamentos, acrescenta-se a isso, que os fabricantes não divulguem informações enganosas (CURTISS; FAIRMAN, 2009).

O regulamento europeu sobre medicamentos para uso pediátrico entrou em vigor em janeiro de 2007 e marca uma mudança radical na União Européia em termos de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para os grupos etários pediátricos, e melhorar a disponibilidade de informações sobre o uso de medicamentos em crianças (LINDELL-OSUAGWU *et al.*, 2009). As empresas são obrigadas a estudar medicamentos na população pediátrica de 0 a 17 anos, e desenvolver formulações apropriadas para idade. A autorização para comercialização de novos medicamentos a partir desta data somente não apresentará estudos clínicos se for utilizado para patologias específicas de pacientes adultos ou se não oferecerem um significativo benefício terapêutico, ou que sejam ineficazes ou perigosos. O fabricante em contra partida recebe benefícios de prorrogação de seis meses da sua patente sendo que para medicamentos órfãos, o benefício se prolonga para 2 anos (DUNNE, 2007; AUBY, 2008; EMEA, 2009; MÜHLBAUER *et al.*, 2009).

O fato das indústrias farmacêuticas demonstrarem pouco interesse na realização de ensaios clínicos em crianças de modo espontâneo precisa também levar a mudanças na regulamentação governamental no Brasil para licenciamento de medicamentos (CARVALHO *et al.*, 2003).

A Organização Mundial da Saúde salienta a necessidade destas ações e em dezembro de 2007 lançou uma campanha global para "*fazer medicamento para o tamanho das crianças*" abordando a necessidade de melhorar a disponibilidade e o acesso seguro a medicamentos específicos (GAZARIAN, 2007).

A não existência, na maioria dos países, de obrigatoriedade faz com que os medicamentos sejam utilizados de modo empírico e muitas vezes questionável (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001). A maioria dos estudos publicados sobre o uso *off label* de medicamentos são oriundos de países europeus, e grande parte ocorreu em crianças hospitalizadas. Das crianças que recebem um medicamento "não aprovado" durante a sua hospitalização, altas taxas são observadas nos grupos

etários mais jovens, como os recém nascidos (80-97%), e em pacientes mais graves (70-92% na UTI pediátrica) (GAZARIAN, 2007).

Alguns anos antes Turner *et al.* (1996) encontrou nesse mesmo tipo de população uma prevalência de 31% dos pacientes pediátricos utilizando medicamentos não aprovados ou não padronizados. Jong *et al.* (2001), baseados na avaliação de 2.139 prescrições de medicamentos de 238 crianças em UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica) holandesa, encontraram prevalência de 48% para medicamentos não aprovados e 18% para medicamentos não padronizados. O termo não padronizado é utilizado pelos autores como sinônimo de *off label*, enquanto “não aprovado” (*not approved*) considera medicamentos não autorizados ou contraindicados em crianças, produzidos ou manipulados em ambiente hospitalar, ou sem dosagem específica para pediatria (MCINTYRE, 2000; DUARTE, 2006). Esta diversidade de entendimento das definições por vários autores precisa ser melhor esclarecida (GAZARIAN, 2007) e ocorre porque não existe uma definição oficial do termo.

Um estudo descritivo, realizado em um hospital universitário, verificou quantidade e tipo de medicamentos administrados por via intravenosa em crianças, além da adequação da apresentação farmacológica para uso em pediatria. Em trinta dias, foram administradas 8.245 doses de medicamentos, com média diária de 274,83 doses. Nenhum dos 41 medicamentos identificados apresentava forma farmacêutica pediátrica, acarretando, em alguns casos, maior manipulação durante o preparo, risco de contaminação e perda da estabilidade (PETERLINE; CHAUD, PEREIRA, 2003).

Durante um período de 2 semanas, as prescrições de pacientes com menos de 18 anos de idade internados em unidade de cuidado intensivo neonatal, enfermaria de pediatria geral e cirúrgica pediátrica em um hospital na Finlândia foram registradas. Das 108 crianças que receberam prescrições médicas, 82 (76%) tiveram pelo menos um medicamento *off label* ou medicamentos prescritos sem licença, mostrando que o uso *off label* e medicamentos sem licença é generalizada no hospital analisado (OSUAGWU *et al.*, 2009).

No Brasil, poucos são os estudos que avaliam a prevalência de prescrição e uso de medicamentos não apropriados, os encontrados também foram realizados em hospitais (GAZARIAN, 2007). Um trabalho avaliou a extensão do uso de

medicamentos não apropriados para crianças em prescrições de uma UTIP terciária. Foram feitas análises de prescrições dentro de um período de 2 meses no ano de 2002, onde foram coletadas informações de 51 prescrições de pacientes admitidos nestes períodos, em dias diferentes. Foram registrados 747 itens de prescrição onde a prevalência de medicamento não aprovado para uso em criança foi de 10,5% e não padronizado foi de 49,5% (CARVALHO *et al.*, 2003).

Em outro estudo o farmacêutico hospitalar determinou a prevalência de prescrição de medicamentos *off label* em cinco enfermarias pediátricas no Brasil, a partir da análise conjunta de dados reunidos em quatro coletas de um dia. Dentre os medicamentos prescritos, foram encontrados os seguintes medicamentos não aprovados para crianças: brometo de ipratrópio, captopril, nifedipina, metoclopramida, cimetidina e clonazepam, além da nistatina para tratamento tópico da candidíase oral e metronidazol como anti-infeccioso sistêmico (MEINERS; BERGSTEIN-MENDES, 2002).

Mais recentemente um estudo de análise de prescrições de pacientes internados em um hospital no sul do Brasil encontrou que 39% tiveram pelo menos um medicamento de uso *off label*, prescrito principalmente em relação à indicação terapêutica (38,4%), à idade (21,9%) e 11,8% dos pacientes fizeram uso de fármacos não aprovados (SANTOS, 2009).

Um estudo realizado em um Hospital de Fortaleza apenas 33,6% das crianças hospitalizadas receberam medicamentos em doses de acordo com o preconizado na literatura científica, 39,5% receberam sobredoses e 22,7% subdoses. As sobredoses representam um grave risco de intoxicação, enquanto que subdoses podem agravar o quadro clínico (DA COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

Poucos estudos têm analisado o grau do uso "não aprovado" na comunidade, mas estes indicam uma taxa geralmente inferior à hospitalar, em torno de 16-56% das crianças. As taxas globais de prescrições consideradas *off label* ou não licenciadas oscilou entre 11-80%. A razão mais comum para uso *off label* foi dosagem e os tipos mais comuns de medicamentos utilizados foram os analgésicos e antiasmáticos (GAZARIAN, 2007).

Um estudo feito em *Midlands* Inglesas em 1997 observou a incidência de prescrição de medicamento *off label* na taxa de 10,5% para crianças menores de 12 anos em nível ambulatorial (MCINTYRE *et al.*, 2000). Os agentes antibacterianos

sistêmicos compreenderam o grupo de fármacos mais amplamente prescrito, seguido pelos antiasmáticos. Das 677 prescrições contendo antibacteriano, 106 (16%) foram prescritas de forma não autorizada/*off label*, e 101 foram *off label* para a dose. Das 101 prescrições relacionadas ao item *off label* para dose, 88 foram menores do que a dose recomendada, 10 maiores do que a recomendada e 3 em intervalos de doses não recomendados. A maioria dos antiasmáticos envolvidos nas prescrições *off label* estavam com doses maiores (esteróides inalatórios) ou menores (cromoglicato de sódio) do que as recomendadas. O autor sugere que as doses inferiores as recomendadas encontradas no estudo podem estar relacionadas à adequações realizadas pelos médicos no momento da prescrição, tendo em vista que as informações de alguns medicamentos referem-se a um intervalo de idade muito grande, por exemplo “*crianças de 1 a 10 anos devem utilizar a dose de...*”. A prática médica comum é a de ajustar a dose de acordo com o peso, isso fez com que muitas das prescrições analisadas estivessem fora das recomendações presentes no produto registrado. Com relação aos antiasmáticos o autor observou doses acima das recomendadas (MCINTYRE *et al.*, 2000).

McIntyre *et al.* (2000), considerando a prática pediátrica geral, encontraram prevalência de 0,3% de medicamentos não aprovados e 10,5% de medicamentos não padronizados nas *Midlands* Inglesas. Em ambulatórios pediátricos, o estudo de Chalumeau *et al.* (2000) mostrou 4% das prescrições com medicamentos não aprovados e 29% com não padronizados sendo 65% para idade, 23% para indicação, 10% para dose e 7% para via e 6% não padronizado por mais de uma razão. O mesmo autor encontrou a prevalência de 70% dos medicamentos não padronizados prescritos para neonatos.

Uma pesquisa realizada com médicos pediatras na Escócia que trabalhavam no hospital nos anos de 2003 a 2004, com o preenchimento de um questionário, mostrou que 92,8% dos pediatras estavam familiarizados com o termo *off label*, 55% afirmaram achar este tipo de prescrição desfavorável às crianças, e 47% demonstraram preocupações com relação a eficácia. Apesar de 70% demonstrarem preocupação relacionada a segurança, somente 17% fizeram referências a ocorrência de reação adversa após o uso *off label*, 47% observaram falhas no tratamento e 68% não obtiveram consentimento informado ou avisaram aos pais de que se tratava de um uso não aprovado. Muitos médicos hospitalares responderam

não achar necessário a condução de estudos clínicos em crianças para novos medicamentos, mas 52% responderam que estariam dispostos a conduzir tais estudos e recrutar seus próprios pacientes (61%) ou outras crianças (73%) (MCLAY *et al.*, 2006).

Jong *et al.* (2004) encontrou que os antiasmáticos (39%), antigripais e medicamentos para tosse (30%) foram as classes com maior número de indicação *off label*, sendo 7,3% estavam relacionadas a idade, 7,8% dose, 3,8% frequência, 4,5% indicação. Os mais prescritos foram salbutamol (inalação, *off label* para a idade e dose), fluticasona (inalação, *off label* para dose), terbutalina (inalação, *off label* para dose), e cromoglicato sódico (spray nasal, não havendo informações sobre uso em crianças) (JONG *et al.*, 2004).

A utilização *off label* pode resultar em benefício, nenhum efeito terapêutico, ou reações adversas. A falta de eficácia pode ser o resultado de subdosagem, enquanto que os efeitos adversos podem resultar de uma incapacidade de compreender o impacto de influências do desenvolvimento, fisiologia, metabolismo ou influência sobre a farmacocinética. Pacientes pediátricos também podem ser privados de medicação potencialmente eficaz, devido à relutância em usar uma medicação para um uso *off label*. A utilização *off label* em pediatria afeta tanto pacientes gravemente doentes hospitalizados ou pacientes ambulatoriais. O problema da utilização *off label* de medicamentos em pediatria é mundial, assim, iniciativas para incentivar e promover a rotulagem de medicamentos pediátricos fornecendo a informação necessária para usá-los com segurança e eficácia nesta população tornaram-se preocupações fundamentais para o legislativo e órgãos reguladores (ROBERTS *et al.*, 2003).

O problema do uso de medicamentos pediátricos *off label* gera entre pediatras, particularmente neonatologistas e internistas, o dilema entre privar um paciente de medicação possivelmente apropriada ou iniciar o tratamento com medicação extrapolando as informações dos adultos (GIGLIO; MALOZOWSKI, 2004).

Os profissionais de saúde podem contar com informações do Formulário Terapêutico Nacional publicado 2008, contendo informações científicas, isentas e embasadas em evidências sobre os medicamentos selecionados na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), visando subsidiar os em

prescrição, dispensação e uso dos medicamentos essenciais. Sua estrutura e formato favorecem a consulta, de forma rápida e objetiva. Contém indicações terapêuticas, contraindicações, precauções, efeitos adversos, interações, esquemas e cuidados de administração, orientação ao paciente, formas e apresentações disponíveis comercialmente e aspectos farmacêuticos dos medicamentos selecionados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a). É possível também optar pelo uso de outras fonte como a *USP DI – United States Pharmacopeia - Drug Information for the Health Care Professional* (2003) (CARVALHO *et al.*, 2003) e *British National Formulary for Children* (BNFC) (STEPHENSON, 2006).

A falta de formulações pediátricas adequadas obriga prescritores e dispensadores recorrerem à administração de comprimidos esmagados, dissolvidos ou administrar o pó contido no interior da cápsula, como comentado anteriormente. Conseqüentemente, essas formulações são administradas sem informações sobre a sua biodisponibilidade, eficácia e toxicidade (WHO, 2007). Acrescenta-se a isso a falta de formulações com concentrações adequadas para administração em recém-nascidos, lactentes e crianças muito novas. Neste contexto, torna-se necessário a transformação da forma farmacêutica que apesar de permitida no Brasil (BRASIL, 2007), pode levar a erros de administração, especialmente em circunstâncias que exigem medidas urgentes (WHO, 2007).

Apesar dos possíveis riscos que advêm da utilização de medicamentos “não apropriados” para crianças, sabe-se que tal conduta continuará a existir até que o mercado farmacêutico disponibilize medicamentos com características adequadas às faixas etárias pediátricas, permitindo desta forma uma administração mais segura e eficaz (DUARTE, 2006).

Nesta perspectiva é importante uma ação propositiva da ANVISA junto aos laboratórios farmacêuticos nacionais no sentido de incentivá-los a desenvolver e solicitar o registro de formulações contendo fármacos não licenciados para crianças, conforme a sua utilidade clínica (DA COSTA; REY; COELHO, 2009) ou tomar medidas mais radicais como na União Européia que regulamentou o registro de medicamento pediátrico (LINDELL-OSUAGWU *et al.*, 2009) .

Um estudo realizado a partir de informações encaminhadas à um Centro de Informações localizado em um hospital em Estocolmo na Suécia mostrou que uma das razões para as quais o médico prescreve medicamento *off label* na pediatria, é

por que os pediatras têm experiência clínica que suportam este uso. No entanto, é de grande importância que tal experiência seja documentada e publicada (KIMLAND *et al.*, 2007).

Foi realizado um estudo na Alemanha, envolvendo pais de crianças com doença renal e pais de crianças saudáveis. Os pais responderam a um questionário com questões relativas ao conhecimento dos mesmos sobre o uso de medicamentos, além de questões relativas ao conhecimento sobre o uso *off label*. Foram interrogados (situação hipotética) sobre se concordam com o tratamento de seus filhos com um medicamento não aprovado mesmo quando não existe outra possibilidade. Uma percentagem de pais (15%) de crianças saudáveis e cronicamente doentes recusa o uso do medicamento de forma *off label*, mesmo quando não existe "nenhuma outra possibilidade", e um grande grupo de pais (25%) concorda com o uso *off label* de medicamentos somente sob certas condições como uma doença fatal. Apenas 31% dos pais sabem da existência da prática de prescrições *off label* (LENK *et al.*, 2009). Destaca-se neste contexto a preocupação dos médicos com a prescrição *off label* e susceptibilidade de acolher iniciativas destinadas a melhorar a prescrição para as crianças (DAUKES *et al.*, 2005).

Diante de todos os aspectos, é fundamental que o pediatra divulgue através de publicações as experiências obtidas com o uso e a eficácia dos medicamentos. É extremamente importante que os medicamentos sejam utilizados somente quando segurança, eficácia e dose tiverem sido determinados e definidos (JAIN *et al.*, 2008).

2.6 O USO OFF LABEL NA POPULAÇÃO ADULTA

O uso *off label* também está presente na população adulta. Vários casos são descritos na literatura, dentre eles, o uso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) que foram inicialmente desenvolvidos para tratamento da depressão, no entanto devido a sua segurança e tolerabilidade, vêm sendo avaliado em uma série de outras indicações clínicas, além daquelas aprovadas pelo FDA e ANVISA, sendo que algumas delas já apresentam fortes evidências de eficácia enquanto outras ainda não demonstraram vantagens. Podem ser uma alternativa à

terapia tradicional da ansiedade generalizada, com menos efeitos colaterais ou em únicas tomadas diárias que são vantagens frente aos medicamentos atualmente aprovados para esta indicação. O efeito colateral de atraso da ejaculação pode ser utilizado como terapia ao tratamento da ejaculação precoce, possuindo grandes evidências científicas, utilizado inclusive como terapia de primeira escolha. A fluoxetina pode ser empregada com sucesso na profilaxia da enxaqueca se o paciente não puder fazer uso de agentes profiláticos padrão ou se estes agentes não alcançam o resultado esperado, sendo considerada boa escolha se o mesmo possui depressão associada. No entanto, quando se refere ao tratamento da neuropatia diabética, fibromialgia ou síncope neurocardiogênica, os estudos ainda não mostraram claramente a eficácia deste agente, sendo necessário nestes casos maiores investigações (STONE; VIEIRA; PARMAN, 2003).

A gabapentina é aprovada pelo FDA para tratamento das convulsões parciais e neuralgia pós herpética. Vários usos *off label* tem sido reportados desde a sua introdução no mercado em 1993, e a mesma tem sido utilizada para propostas não aprovadas excedendo aquelas indicações aprovadas pelo FDA. Práticas de *marketing* da indústria farmacêutica e insatisfação médica com as opções de tratamento farmacológicos podem ser a chave que contribui para tendência desta prescrição. A mídia focou muito nesta questão observando que muitos casos reportados de segurança e eficácia da gabapentina podem ter sido fabricados. O fabricante foi acusado de promoção ilegal *off label* deste medicamento para no mínimo 10 condições médicas (distúrbio bipolar, dor neuropática, neuropatia diabética, síndrome de dor regional complexa, distúrbio do déficit da atenção, síndrome das pernas inquietas, neuralgia do trigêmeo, distúrbio do sono, movimento límbico periódico, enxaqueca, síndrome de abstinência de drogas e álcool). Uma pesquisa observou que na maioria das circunstâncias onde foi reportado potencial para uso *off label* da gabapentina, o fármaco não é o tratamento ideal. O uso *off label* da mesma deve ser reservado para situações onde existem fortes suportes científicos (Ex: neuropatia diabética, e profilaxia ou frequência de enxaquecas migrane) (MACK, 2003).

O *Centers for Medicare and Medicaid Services* (Sistema de Saúde dos Estados Unidos) ampliou a cobertura de medicamentos quimioterápicos sendo alguns de uso *off label*. Esta decisão de acordo com CURTISS e FAIRMAN (2009)

pode promover o uso de quimioterapia não justificável, que não produz benefícios para sobrevivência do paciente ou na qualidade de vida, e que os benefícios desta tentativa e erro devem ser cuidadosamente ponderados tendo em vista o alto custo destes medicamentos e o alto risco de eventos adversos.

Recentemente no Brasil ocorreu situação parecida, onde três novos medicamentos antivirais (tenofovir, entecavir e adefovir), foram incluídos em protocolos do Ministério da Saúde para tratamento de pacientes portadores de hepatite B crônica, indicação ainda não aprovada pela ANVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Pela perspectiva empresarial, o aumento do uso *off label* significa aumento nos rendimentos do fabricante, atingindo maior quantidade de usuário, especialmente para os produtos com indicação restrita. Por exemplo, uma empresa que sabe que um fármaco aprovado para leucemia reduz rugas faciais pode financiar um estudo sobre eficácia a fim de obter uma nova indicação. Contudo, os ensaios clínicos são caros, e os resultados podem diminuir as vendas por mostrar que o medicamento não é eficaz, ou apresenta importantes problemas de segurança. Uma empresa que financiou testes de longo prazo avaliando a eficácia do Vioxx® (rofecoxibe) para pólipos de cólon demonstrou riscos cardiovasculares que resultou na retirada do fármaco do mercado (BERMAN; MELNICK, 2008). Portanto, ampliar os estudos muitas vezes pode ser desvantajoso para a indústria farmacêutica.

Uma pesquisa realizada na cidade de Santo André SP, analisou prescrições de fluoxetina que estavam arquivadas em 13 farmácias. A fluoxetina havia sido prescrita e dispensada, em sua grande maioria, associada a substâncias presentes em fórmulas magistrais para indução da anorexia, visando a perda de peso. Neste contexto conclui-se que a indicação principal da prescrição não era o tratamento da depressão ou outras indicações aprovadas. O uso da fluoxetina em fórmulas para emagrecer foi condenado inclusive pelo FDA, que divulgou que neste caso o medicamento pode causar sérias reações adversas, incluindo ideação e comportamento suicida, ansiedade, insônia e hemorragia abdominal (CARLINI *et al.*, 2009). O uso da fluoxetina no tratamento da obesidade é uma indicação não aprovada pelo FDA e ANVISA, ou seja, nestes casos foi utilizada de forma *off label*.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante que reduz a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral. Tem aprovação da ANVISA, em terapia quimioterápica combinada, para tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto. Entretanto, o bevacizumabe foi introduzido no arsenal terapêutico oftalmológico para tratamento da degeneração macular relacionada à idade, embora as indicações desse medicamento não previssem o seu uso para essa finalidade, ele foi utilizado inicialmente por via sistêmica e posteriormente por via intravítrea (NEHEMY, 2006).

O processo de obtenção de modificações para a licença do produto é moroso e dispendioso, e empresas farmacêuticas podem não ter interesse em prosseguir os estudos principalmente quando o período de exclusividade patentária estiver para expirar (BALDWIN; KOSKY, 2007).

Ao avaliar o uso de medicamentos para a indicação *off label*, as informações publicadas podem ser limitadas. É importante que os médicos relatem suas experiências com o uso dos medicamentos, permitindo assim que as informações clínicas sobre o assunto sejam divulgadas a outros profissionais de saúde (DOOLEY, 2007).

Médicos que optarem por prescrever um medicamento com dados limitados têm uma responsabilidade pública e profissional de ajudar na sistemática do desenvolvimento da informação sobre o medicamento para o benefício de outros pacientes (DRESSER; FRADER, 2009).

2.7 JUSTIFICATIVAS E CONSEQUENCIAS DO USO *OFF LABEL*

A justificativa ética para a prescrição *off label* é que ela pode proporcionar o melhor tratamento disponível para um determinado paciente. Isto contrasta com a justificativa ética para a realização de ensaios clínicos, que é o de desenvolver novas terapias ou esclarecer o melhor uso dos tratamentos existentes para futuros pacientes (DRESSER; FRADER, 2009).

A gravidade da patologia como as observadas em pacientes internados em UTIP pode ser uma justificativa para se prescrever e utilizar medicamentos não

aprovados, tendo em vista a relação risco benefício (CARVALHO *et al.*, 2003). Neste contexto, os prescritores são confrontados com o dilema de prescrever medicamentos sem informação suficiente para dar-lhes segurança, ou deixar seus pacientes sem terapia efetiva e, às vezes salvadora. Diante destes aspectos, de acordo com Carvalho *et al.* (2003) é fundamental basear-se na literatura médica, na experiência prévia ou na opinião de especialista que pode dar embasamento aos profissionais que prescrevem. De acordo com Carvalho *et al.* (2003), a orientação que acompanha os medicamentos (bula), embora seja importante fonte de informação não é fator determinante de prescrição adequada, e menos ainda um substituto do julgamento médico.

O uso *off label* também pode promover avanços dos conhecimentos médicos sobre o medicamento, principalmente no caso de patologias que não são tão frequentes na população ou raras onde os altos custos do processo de regulamentação não despertariam interesse do fabricante tendo em vista o pequeno mercado. Neste contexto, pode-se estar privando pacientes que sofrem destas patologias de tratamentos que podem trazer grandes benefícios. Pode-se incluir neste caso também pacientes não responsivos à terapia padrão ou sem alternativas de tratamento (TABARROK, 2009). Curtiss e Fairman (2009) reportam que a promoção do uso *off label* pode ser adequada nos casos onde um fármaco pode melhorar a qualidade de vida do paciente.

Gillick (2009) reporta algumas vantagens obtidas com o uso *off label* de medicamentos tais como a descoberta de novas indicações importantes com a flexibilização do uso; essencial para áreas como pediatria evitando o processo demorado e caro de se alterar as aprovações do registro de um medicamento.

Pode 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 adotarem novas práticas baseadas em evidências emergentes, assim como pode ser a única opção disponível para certas condições (STAFFORD, 2008).

Também pode ser uma extensão lógica de um uso aprovado, como, ser aprovado para uma condição e prescrito para outra condição que tem similaridade genética ou fisiológica à primeira. Podem prescrever o medicamento para pacientes que apresentam um quadro mais grave ou menos grave da doença ou para

situações que causem sintomas semelhantes. Aplicações *off label* podem surgir através de um processo de pesquisa ou "descoberta de campo", em que os médicos identificam novas aplicações (DRESSER; FRADER, 2009).

O uso *off label* pode ser suportado por diferentes níveis de evidências. Autoridades reconhecem uma hierarquia de evidências científicas e clínicas que podem justificar as intervenções médicas. Normalmente estão no topo os grandes estudos randomizados controlados, seguidos por pequenos estudos randomizados, estudos de *coorte*, estudos caso-controle, pouco controlados ou não controlados, relato de casos e opinião de especialistas (DRESSER; FRADER, 2009). Evidências de alta qualidade não só protegem o paciente de intervenções ineficazes e perigosas como também aumenta o acesso a tratamentos benéficos. Pesquisa de alta qualidade, indicando que uso *off label* é seguro e eficaz, pode também incentivar os fabricantes a obter a aprovação do FDA para novos usos (DRESSER; FRADER, 2009).

A falta de formas farmacêuticas adequadas faz com que ocorram adaptações que se não forem realizadas adequadamente podem trazer riscos de inexactidão de dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades, interações, diminuição da eficácia, a baixa adesão dos pacientes devido ao sabor da medicação e os riscos para os trabalhadores de saúde (SOUZA; CABRAL; HUF, 2009). Além disso, no caso de comprimidos revestidos, e este revestimento tiver como função proteger a substância ativa da degradação devido à ação do suco gástrico, a sua pulverização não constitui uma opção tecnicamente correta (PINTO; BARBOSA, 2008). Uma formulação ideal deve ser preparada baseada em informações científicas que respaldem este preparo com determinação do prazo de validade. Entretanto, essa não é a realidade observada, que pela carência de apresentações adequadas, verifica-se mais frequentemente, a adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e a prescrição de formulações magistrais (DA COSTA; LIMA; COELHO, 2009) sem bases científicas. Neste contexto, a falta de produtos com características adequadas pode ser um importante fator de risco para reações adversas à medicamentos e intoxicações (DA COSTA; REY, COELHO, 2009).

Deve-se ressaltar que quando houver necessidade de manipulação de medicamentos é fundamental a infraestrutura laboratorial adequada nas farmácias e

profissionais qualificados, situação que de acordo com o autor ainda precisa ser melhorada no Brasil. Enfim, a importância de se incluir conhecimentos básicos em farmacotécnica e cálculos farmacêuticos no âmbito da educação a fim de auxiliar o prescritor na delicada tarefa de adaptar formulações e dosagens (DA COSTA; REY; COELHO, 2009).

O uso de medicamentos de forma *off label* é importante para o avanço das opções de tratamento farmacoterapêutico. A identificação dos usos adicionais de um medicamento pode encorajar novos estudos. O uso de medicamentos não é isento de risco, quanto mais informações estiverem disponíveis para o médico, mais chance do medicamento ser utilizado com segurança nos pacientes (DOOLEY, 2007).

De acordo com Gazarian *et al.* (2006) quando existem evidências de alta qualidade apoiando uso *off label* de um medicamento o processo usual de obtenção de consentimento (documentado) para o tratamento é recomendável. Isso inclui obter informações adicionais sobre as incertezas e discutir com o paciente/pais/cuidador a razão para a utilização do medicamento, terapias alternativas e possíveis reações adversas. Quando não existe nenhuma evidência de alta qualidade apoiando rotina do uso *off label* de um determinado medicamento, ainda pode ser um caso para o seu uso em um paciente em particular, no entanto, pode existir um nível mais elevado de risco. Em tais casos, uma avaliação sobre os possíveis benefícios e os riscos devem ser empreendidas. Alternativamente, o uso pode ocorrer no contexto de uma proposta formal de investigação que tenha sido avaliada e aprovada por uma comissão institucional de ética em pesquisa. Em ambos os casos, o consentimento informado é necessário (GAZARIAN *et al.*, 2006).

Gazarian *et al.* (2006) destacam que para proporcionar um processo sistemático de avaliação e adequação de qualquer proposta de uso *off label*, um algoritmo deve ser seguido. Neste algoritmo algumas perguntas devem ser respondidas de acordo com cada caso. Em primeiro lugar o que é observado é se o medicamento será utilizado de acordo com a indicação, idade, dose e via de administração registrados. Caso a resposta para a pergunta seja “Sim”, o produto será utilizado de acordo com o recomendado, caso seja “Não” a pergunta a ser realizada é se existem evidências de alta qualidade que apoiem sua utilização, e neste caso, recomenda-se que sejam avaliadas pesquisas publicadas sobre

segurança e eficácia. Caso a resposta para a segunda pergunta seja “Sim”, então o uso rotineiro do medicamento de forma *off label* é justificado, no entanto, recomenda-se que o profissional siga o processo normal de consentimento para o tratamento que inclui discutir com o paciente / pais / cuidador, a razão para usar o medicamento, possíveis alternativas terapêuticas e efeitos colaterais. Como o medicamento está sendo usado de forma *off label*, informações adicionais sobre eventuais incertezas associados com esse uso devem ser repassadas. É recomendado o consentimento para utilização da terapia e, em alguns casos, a obtenção do consentimento escrito pode ser apropriado.

Caso a resposta para a segunda pergunta do algoritmo seja: “Não existem evidências de alta qualidade que suportem o uso *off label*”, então este uso em geral, não se justifica, mas pode ser apropriado quando utilizado dentro de uma pesquisa formal, aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa com consentimento informado por escrito, ou usado excepcionalmente em um paciente se existe uma grave patologia ou condição, onde existem algumas evidências que suportem um potencial efeito benéfico, ou quando a terapia padrão não tenha sido adequada. Neste caso deve sempre ser utilizado o consentimento informado por escrito.

O médico responsável pela prescrição deve antes de tudo avaliar se existem provas suficientes para justificar um uso *off label*, publicações e pesquisas quando estiverem faltando evidências adequadas, além de informar os pacientes sobre as incertezas e os custos potenciais associados com a prescrição *off label*. Além disso, as autoridades federais devem acompanhar sistematicamente as respostas do paciente aos usos *off label*, regularmente recolher e divulgar 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).

Ao contrário dos medicamentos prescritos para indicações aprovadas pelo FDA e ANVISA, falta um controle científico rigoroso quando utilizados de forma *off label*. Apesar de preocupações com a segurança do paciente e os custos para o sistema de saúde, pouco se sabe sobre a frequência de uso *off label* do medicamento ou o grau de evidência científica para apoiar essa prática (RADLEY; FINKELSTEIN; STAFFORD, 2006).

2.8 SOLICITAÇÃO PARA FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS REALIZADAS POR ORDEM JUDICIAL AO CEMEPAR

No Paraná, a Secretaria de Estado de Saúde (SESA) é um órgão da administração direta do Governo estadual que gerencia no Estado o Sistema Único de Saúde (SUS), assegurando a formulação e gestão das políticas públicas em saúde e a prestação da assistência à saúde individual e coletiva, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida dos paranaenses. Cabe à SESA formular, executar, acompanhar e avaliar a política de insumos para a saúde, promovendo a formulação da política estadual de medicamentos, assegurando adequada dispensação. Além disso, deve definir a relação estadual de medicamentos, com base na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008), em conformidade com o perfil epidemiológico, que serão adquiridos diretamente pelo estado, inclusive os de dispensação em caráter excepcional. Além disso, deve receber, armazenar e distribuir adequadamente os medicamentos sob sua guarda além de orientar e assessorar os municípios em seus processos de aquisição para que seja assegurado o abastecimento de forma oportuna, regular e com menor custo (BRASIL, 1998).

O CEMEPAR é uma das unidades subordinadas à Superintendência de Gestão de Sistemas de Saúde (SGS) da SESA no Paraná, responsável pela implementação da Política de Assistência Farmacêutica no Estado. Tem como função garantir à população o fornecimento de medicamentos dos programas oferecidos pelo MS e pela SESA/PR (PARANÁ, 2008). A FIGURA 1 ilustra o CEMEPAR na estrutura da SESA.

O ciclo de AF (Assistência Farmacêutica) abrange atividades de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e acompanhamento da utilização de medicamentos. O CEMEPAR realiza a distribuição e dispensação dos medicamentos aos usuários dos municípios que fazem parte das vinte e duas (22) Regionais de Saúde (RS) do estado do Paraná que constituem parte integrante na operacionalização do ciclo da AF. O Plano Estadual de AF contempla as ações específicas de saúde nos programas atendidos pelo CEMEPAR, descreve as

atividades e ações de cada programa, sendo periodicamente reavaliado e reestruturado a fim de atingir os objetivos preconizados na Política Nacional de AF (PARANÁ, 2008).

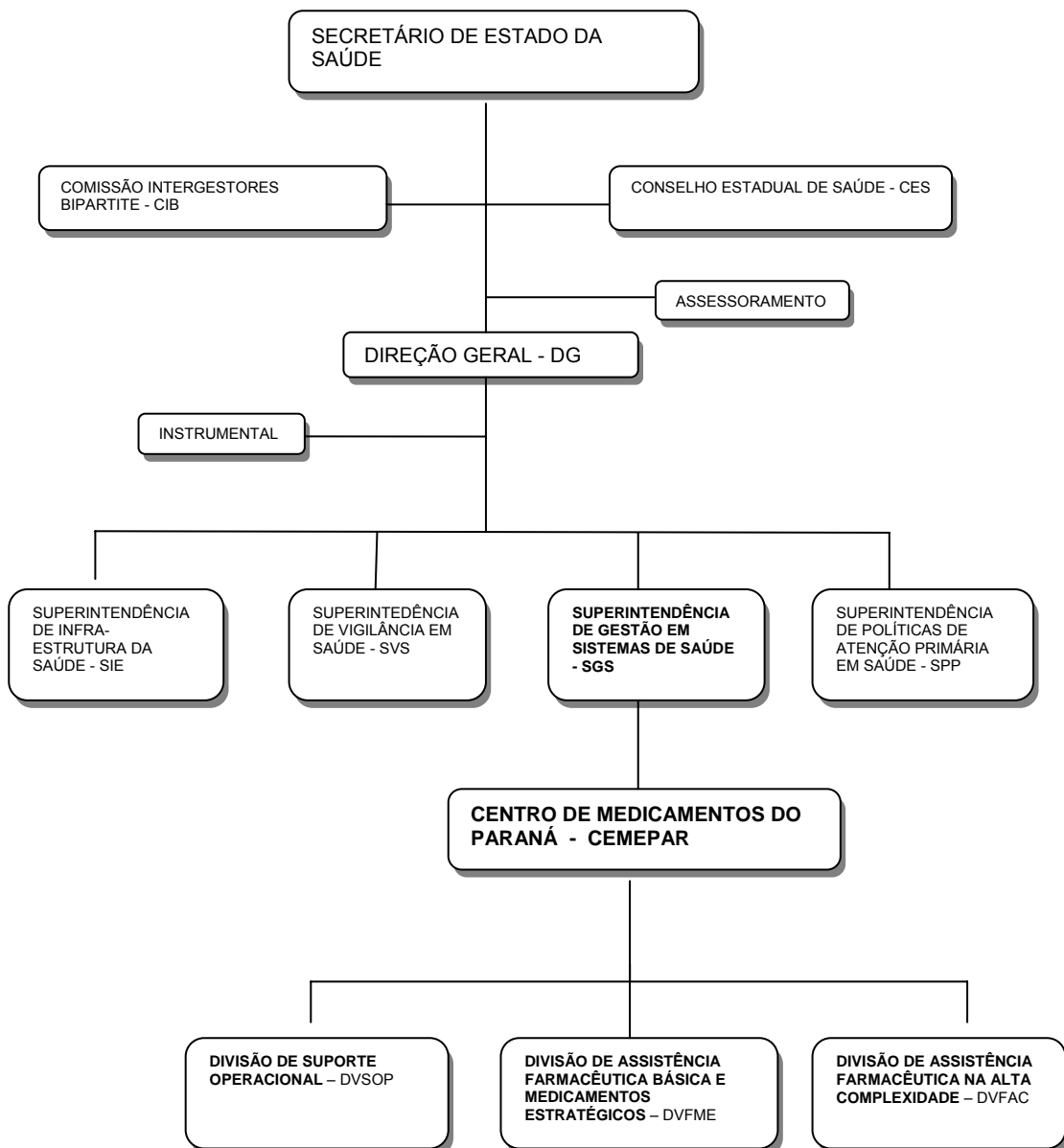


FIGURA 1 - ORGANOGRAMA RESUMIDO DA SGS E CEMEPAR

FONTE: PARANÁ (2008)

À Regional de Saúde (RS) cabe desenvolver a inteligência necessária para apoiar o município em todas as áreas e para influenciar na gestão das questões regionais, fomentando a busca contínua e crescente da eficiência com qualidade. Na Figura 2 observa-se o mapa do Estado do Paraná dividido nas 22 RS e a cidade onde está localizada: 1ª RS Paranaguá, 2ª RS Metropolitana, 3ª RS Ponta Grossa, 4ª RS Irati, 5ª RS Guarapuava, 6ª RS União da Vitória, 7ª RS Pato Branco, 8ª RS. Francisco Beltrão, 9ª RS Foz do Iguaçu, 10ª RS Cascavel, 11ª RS Campo Mourão, 12ª RS Umuarama, 13ª RS Cianorte, 14ª RS Paranavaí, 15ª RS Maringá, 16ª RS Apucarana, 17ª RS Londrina, 18ª RS Cornélio Procópio, 19ª RS Jacarezinho, 20ª RS Toledo, 21ª RS Telêmaco Borba e 22ª RS Ivaiporã.

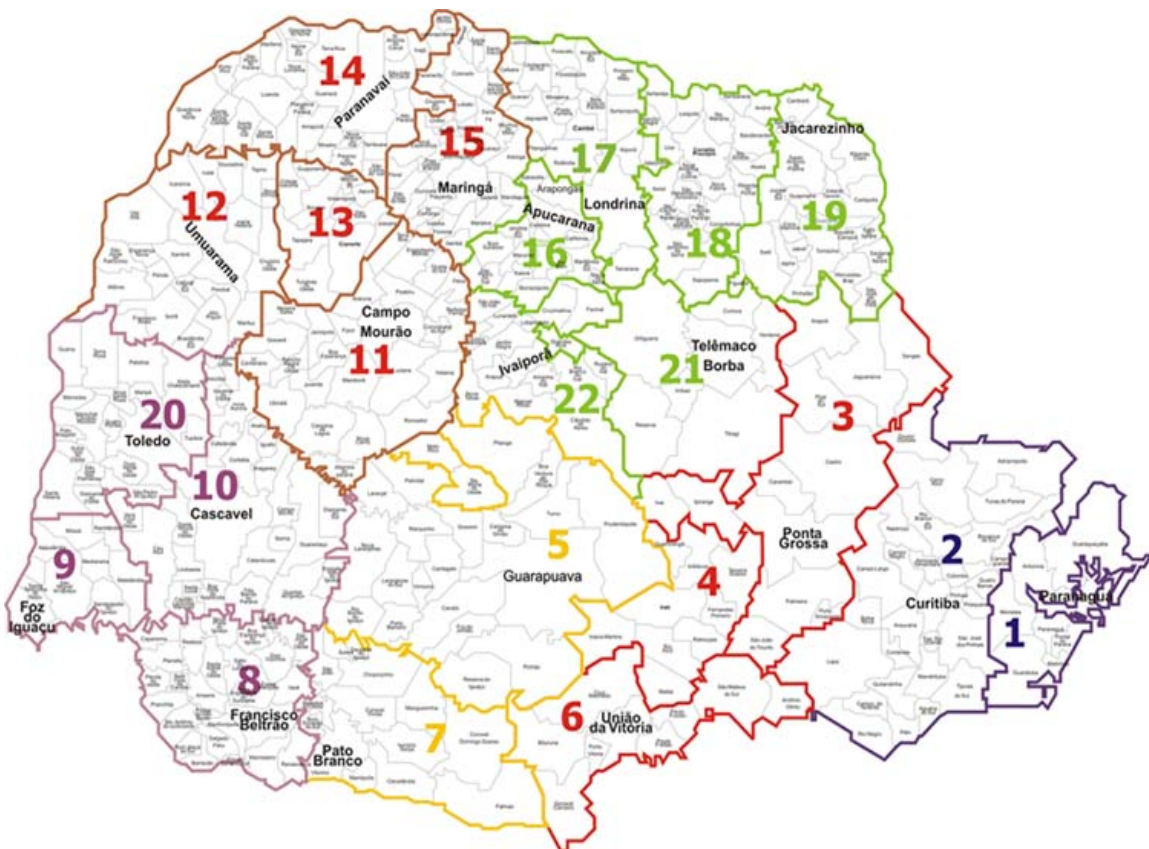


FIGURA 2 - REGIONAIS DE SAÚDE DA SESA-PR NO ANO DE 2008.

FONTE: PARANÁ (2008)

Os programas de medicamentos gerenciados pelo CEMEPAR são os seguintes:

- 1) Medicamentos Básicos;
- 2) Medicamentos Básicos de Controle Estratégico;
- 3) Saúde Mental;
- 4) Saúde da Mulher;
- 5) Atendimento a Unidades e Serviços de Saúde;
- 6) Medicamentos Estratégicos (Hanseníase e Tuberculose, Endemias – Doença de Chagas, Esquistossomose, Leishmaniose, Malária e Meningite, DST/AIDS - Antirretrovirais, Imunobiológicos e Insumos);
- 7) Programas Especiais de Medicamentos (Paraná sem Dor, Fibrose Cística, Paracoccidiodomicose, Sobrecarga de Ferro, Profilaxia/Tratamento de Infecções Oportunistas e Violência Sexual, Atendimento aos Pacientes Diabéticos);
- 8) Programa de Medicamentos Excepcionais.

2.8.1 O Direito à Saúde no Brasil

A Declaração Universal dos Direitos Humanos, em 1948, estabeleceu um vasto campo de dispositivos referentes aos direitos sociais onde todo homem tem direito a um padrão de vida capaz de assegurar a si e a sua família, entre outros, saúde e bem-estar (ONU, 1948).

A Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 foi elaborada com tópicos baseados na Declaração Universal dos Direitos Humanos. É a Carta Magna pela qual os brasileiros estabelecem normas, e em seu Artigo 196 estabelece que “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (BRASIL, 1988).

O Sistema Único de Saúde (SUS), que é regido pela Lei nº 8.080/90, foi criado justamente com o objetivo de assegurar a universalização do acesso à saúde

previsto na constituição. É a Lei Orgânica da Saúde, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes; estabelece que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício. Deve formular e executar políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e no estabelecimento de condições que assegurem acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1990).

A partir destes documentos os ordenamentos jurídicos de cada país tendem a garantir internamente os direitos fundamentais, sob uma perspectiva de generalização a todos os indivíduos (GANDINI, BARIONE, SOUZA, 2007).

2.8.2 Interferência do Poder Judiciário

O papel do poder judiciário em um Estado constitucional democrático é o de interpretar a Constituição e as Leis, resguardando direitos e assegurando o respeito ao ordenamento jurídico. Neste contexto, observa-se que é cada vez mais comum a intervenção do Poder Judiciário, com aplicação do artigo 196 da Constituição, mediante determinações às Secretarias de Saúde de garantir tratamento médico para os pacientes com o fornecimento de medicamentos, independentemente da previsão do SUS. A consequência dessas decisões é a de que o governo é obrigado a destinar parte dos recursos reservados à saúde a solicitações individuais, podendo desta forma comprometer o fornecimento de medicamentos da coletividade (BARROSO, 2007).

Este fato vem sendo observado desde o final da segunda metade dos anos noventa, e o número de mandatos judiciais na saúde cresce de forma exponencial. Destaca-se que muitas vezes esses processos incluem fármacos com eficácia não comprovada e não registrados no país, porém grande parte contém medicamentos de algum programa do governo. A justiça foi a via utilizada pelo movimento dos portadores do vírus HIV (Human Immunodeficiency Virus)/AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) no Brasil, ainda na década de oitenta, tendo sido um canal

importante para a garantia de medicamentos e exames para o tratamento e controle da doença. Há que se considerar a existência de *marketing* e pressões da indústria farmacêutica sobre os médicos, as ONGs (Organização Não Governamental), as instituições e as pessoas portadoras de HIV/AIDS para a incorporação de novos medicamentos na origem de muitos desses processos. Essa mesma situação pode estar ocorrendo atualmente em outras condições como neoplasias e doenças raras com tratamentos experimentais ou de alto custo (BAPTISTA; MACHADO; LIMA, 2009).

Estudos sobre o acesso a medicamentos via judicialização no Estado do Rio de Janeiro (MESSEDER; OSORIO-DE-CASTRO; LUIZA, 2005) e na cidade de São Paulo revelaram que os gestores são obrigados a disponibilizar medicamentos muitos dos quais representativos de “inovações tecnológicas” e muitas vezes sendo prescritos sem o cumprimento dos protocolos terapêuticos. Existe a possibilidade de tais ações acobertarem os interesses de determinados laboratórios farmacêuticos, responsáveis pela comercialização de inovações terapêuticas inacessíveis financeiramente aos autores (LEITE; MAFRA, 2007). A interferência do poder judiciário em questões que, primariamente, são da competência dos poderes executivos ou legislativos para tentar garantir os direitos constitucionais vem sendo denominada de “judicialização da saúde”.

Um estudo analisou 170 ações movidas por cidadãos contra a Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo no ano de 2005 para fornecimento de medicamentos. Os serviços do SUS originaram 59% das prescrições, sendo câncer e diabetes as patologias mais referidas (59%). Dos medicamentos solicitados 62% faziam parte das listas de serviços. Alcançou-se um gasto de R\$ 876 mil em itens que não fazem parte da relação municipal de medicamentos essenciais. Do total de gastos, 75% foram utilizados na aquisição de medicamentos que ainda necessitam de confirmação da eficácia. Além disso, os medicamentos antineoplásicos são disponibilizados pela rede pública através dos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), não sendo portanto necessário a solicitação por via judicial. A dispensação obrigatória por esta via retira recursos dos medicamentos da atenção primária e de média complexidade que podem atender a centenas de pacientes, favorecendo apenas alguns (VIEIRA; ZUCCHI, 2007).

Uma análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004 já revelava que o uso *off label* estava presente nos processos, sendo que foi encontrado 42 casos (PEREIRA *et al.*, 2007).

A grande consequência das decisões judiciais é que o governo fica obrigado a destinar parte dos recursos reservados a saúde à solicitações individuais, retirando os recursos destinados a obtenção de medicamentos para vários pacientes para garantir o de um. O direito a saúde deve ser cumprido através de políticas sociais e econômicas e não por decisões judiciais. Falta conhecimento técnico ao judiciário para avaliar se determinado medicamento é efetivamente necessário para garantir a saúde e a vida (COSTA, 2008).

2.8.3 Demanda Judicial no CEMEPAR

Os registros de ações judiciais para fornecimento de medicamentos pelo CEMEPAR/SESA-Pr iniciaram-se em 1999. Naquele ano foi registrado apenas 1 processo. O GRÁFICO 1 mostra a evolução dos gastos da SESA-PR de 2002 à 2008. Ressalta-se que os valores gastos (em reais) referem-se somente ao que foi disponibilizado para a aquisição de medicamentos fornecidos; não foram computados os gastos inerentes aos recursos humanos e físicos envolvidos.

Normalmente, as ações judiciais para fornecimento de medicamentos são ajuizadas por cidadãos comuns contra algum ente da federação, como União, Estados, Distrito Federal ou Municípios (BORGES, 2007). Os autores das ações são indivíduos que buscam ter garantido o fornecimento de determinado medicamento que alegam ou não, não ter sido entregue pelo órgão do Poder Executivo responsável pelas ações de saúde sob o fundamento legal do direito à saúde, previsto no artigo 196 da Constituição Federal e Lei n 8.080/90. Normalmente os pedidos contêm uma providência em caráter de urgência, para que o medicamento pleiteado seja fornecido imediatamente.

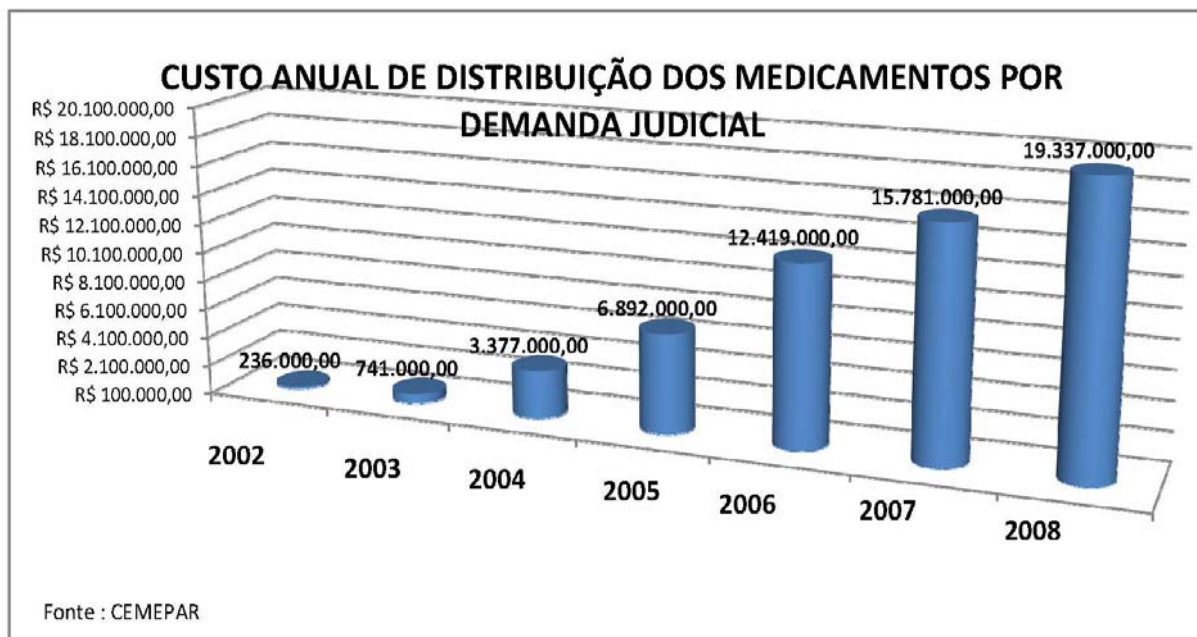


GRÁFICO 1 - CUSTO ANUAL DE DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS POR DEMANDA JUDICIAL NO CEMEPAR
 FONTE: CEMEPAR (2008)

Ao deferir o pedido, o juiz o faz por sua livre convicção, levando em consideração os documentos que instruíram o pedido do autor e o fato de o direito à saúde estar garantido constitucionalmente, além do risco que a ausência daquele medicamento pode trazer para a saúde do indivíduo. Portanto, não há necessidade para o deferimento que o juiz consulte um órgão técnico ou perito médico, já que a demora pode agravar o estado de saúde do autor da ação, no entanto, ele pode fazê-lo se assim desejar. A decisão do juiz é imperativa e deverá ser cumprida, através de seu órgão responsável pelas ações de saúde (BORGES, 2007).

Neste contexto, em virtude do crescente número de ações impetradas contra a SESA-PR, enviadas à direção do CEMEPAR, aos Diretores das Regionais de Saúde, ao Gabinete do Secretário de Estado de Saúde e ao Governador, representado pela Procuradoria Geral do Estado (PGE) foi necessária a existência de um setor gerenciando o fornecimento destes medicamentos no CEMEPAR, e essa responsabilidade ficou a cargo da Divisão Farmacêutica na Alta Complexidade (DVFAC).

DVFAC é responsável pelo atendimento às demandas judiciais para fornecimento de medicamentos além de produtos de nutrição e medicamentos excepcionais. O fluxo operacional de trabalho no CEMEPAR é realizado em parceria

com a Assessoria Jurídica (AJU), a Assistência Farmacêutica, Controle e Avaliação e Auditoria da SESA e Procuradoria Geral de Estado.

Os processos de solicitação de medicamentos feitos por ordem judicial, que dão entrada no DVFAC são registrados ou cadastrados em um aplicativo (Banco de Dados) que contém informações sobre o tipo e número do processo judicial; unidade de saúde a que pertence o paciente; medicamento solicitado, patologia, posologia, total do medicamento necessário para uso em um mês, médico, procurador e advogados responsáveis, existência de ficha técnica e a data de entrada do processo no DVFAC, além do *status* atual do paciente (ativo, inativo, pendente e óbito). Independente se o medicamento solicitado tem indicação ou aprovação de uso, o CEMEPAR deve cumprir a ordem. Posteriormente pode subsidiar tecnicamente a PGE e esta toma a providência que achar cabível. As informações técnicas relacionadas à patologia ou ao medicamento são solicitadas para a Divisão de Auditoria Médica (DVAUD) da SESA-PR.

O auditor elabora um parecer técnico contendo informações sobre a existência de registro do medicamento na ANVISA, indicações de uso em bula e se faz parte dos medicamentos gerenciados pelo CEMEPAR, se existe indicação de uso do medicamento para a referida patologia e alternativas terapêuticas. Para confecção do parecer é necessário que o médico auditor tenha informações corretas sobre o paciente, tais como, patologia com CID (Código Internacional de Doenças), quadro atual do paciente, se já fez uso de outros medicamentos, justificativa da escolha da terapia em questão.

Na ordem judicial vem estabelecido normalmente um prazo para cumprimento que pode variar de “imediato” em 24 horas até 30 dias, que é estabelecido pelo juiz. Quando existe estoque do medicamento no CEMEPAR ou tempo hábil para compra, cumpre-se a ordem dentro do prazo. O medicamento solicitado é encaminhado na quantidade necessária para a RS, pelo correio por sedex ou outra forma de transporte que garanta sua integridade, que irá informar o paciente sobre disponibilidade do mesmo. O paciente se dirige à RS, retira o medicamento mediante apresentação da receita médica e assina um recibo de entrega. Caso o paciente continue a receber o medicamento, ele poderá retirar o mesmo mensalmente até o cumprimento total ou suspensão da ação, ou suspensão do tratamento pelo médico.

Quando é necessária a aquisição e não existe tempo hábil para fornecimento dentro do prazo, o CEMEPAR informa a AJU e/ou PGE, que solicita a ampliação do mesmo para realizar o processo de compra. Em algumas situações o medicamento não está disponível no Brasil, neste caso é solicitado um prazo maior, de até 90 dias para que todo o processo de importação seja realizado.

Em maio de 2009 a AF foi tema de audiência pública no Supremo Tribunal Federal (STF) para discussão principalmente das ações judiciais para aquisição de medicamentos ou produtos de saúde. O objetivo do evento foi reunir informações para auxiliar a tomada de decisões dos ministros nos processo de saúde que chegam aos tribunais. Muitos pacientes recorrem à justiça em busca de fármacos experimentais (sem registro) ou medicamentos de custo extremamente elevados aprovados muitas vezes somente no exterior e sem eficácia comprovada contra a doença em questão. Diante do desespero, médicos e pacientes que muitas vezes praticam uma medicina baseada na esperança, e não em evidências científicas (SEGATTO, 2009).

3. METODOLOGIA DA PESQUISA ADOTADA

3.1 DESENHO DA PESQUISA

O estudo realizado nas dependências da DVFAC/CEMEPAR é classificado em transversal, documental exploratório com coleta retrospectiva de dados (GIL, 2002). A unidade de análise do estudo é a solicitação de medicamento realizada por ordem judicial, cuja ação foi movida pelo cidadão contra a SESA-PR, sobre a qual o sistema judiciário já se manifestou exigindo o fornecimento. Foram analisadas as solicitações de medicamentos registradas no Banco de dados Digital/Arquivo da DVFAC que deram entrada no CEMEPAR no período de janeiro a dezembro de 2008. As informações contidas nos receituários presentes nos processos assim como informações sobre o paciente em qualquer documento existente no processo que possa confirmar idade e patologia foram comparados diretamente com as informações aprovadas pelo FDA e ANVISA. A verificação da aprovação pela ANVISA foi realizada através de consulta à bula do medicamento registrado no Brasil diretamente no *site* do fabricante na *internet* ou enviado pelo mesmo por e-mail após solicitação. A consulta à aprovação pelo FDA foi realizada na base de dados DRUGDEX SYSTEM, que fornece informações baseadas em evidências, especialmente, para fundamentar a recomendação ou não de um medicamento para uma doença específica. O acesso a esta base não é livre pela *internet*, é feito através do *site* portal da pesquisa (www.portaldapesquisa.com.br) com acesso por “usuário” e “senha” obtidos na biblioteca da UFPR. Esta base de dados fornece informações imparciais sobre aproximadamente 35.000 produtos, para uso de médicos, farmacêuticos e outros profissionais da área de saúde que prescrevem, formulam e administram medicamentos. Inclui todos os fármacos aprovados pelo FDA (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

Foram consideradas *off label* todas as solicitações de medicamentos cuja faixa etária, indicação de uso, posologia ou frequência terapêuticas divergem das

aprovadas pela ANVISA e FDA. Os resultados foram avaliados por análise descritiva.

Para a mensuração das informações sobre a classificação dos medicamentos, será utilizado o primeiro nível, da Classificação Anatômico-Terapêutico-Químico (ATC), que considera os sistemas ou órgãos nos quais as substâncias atuam, recomendado pela Organização Mundial de Saúde, de forma a permitir que o estudo tenha comparabilidade ao longo do tempo e com dados de outros estudos (MARIN, 2003).

A pesquisa realizada com os profissionais farmacêuticos que atuam em farmácia comunitária no Estado do Paraná é uma pesquisa de campo exploratória, investigativa, com análise descritiva dos resultados (GIL, 2002). Caracteriza-se pela interrogação direta aos profissionais, cujo comportamento se deseja conhecer com preenchimento de um instrumento de coleta de dados auto-aplicável (APÊNDICE 2) contendo 20 perguntas.

Os profissionais preencheram ao instrumento de coleta de dados nos meses de outubro e novembro de 2008, oriundos de 16 municípios: Alto Alegre (1), Astorga (2), Campo Largo (1), Colorado (1), Curitiba (87), Loanda (3), Lobato (1), Maringá (24), Nova Esperança (3), Paranavaí (4), Santa Fé (2), Santa Cruz do Monte Castelo (1), Querência do Norte (1), Santa Izabel do Ivaí (1), Sarandi (4) e Terra Rica (2), totalizando 138 farmacêuticos. A coleta de dados que ocorreu com os profissionais provenientes de Curitiba, foi realizada na sede do Conselho Regional de Farmácia, na reunião mensal de orientação técnica realizada nos meses de outubro e novembro de 2008. Os profissionais que participam desta reunião são aqueles que estão ingressando em nova responsabilidade técnica naquele período, e recebem informações da fiscalização sobre conduta profissional. Os farmacêuticos foram convidados a participar e todos aceitaram responder ao instrumento. A coleta de dados obtidas no interior do estado foram definidas pelo roteiro de fiscalização do mesmo período, pelo fiscal da região de Nova Esperança. Os responsáveis técnicos destas farmácias foram convidados a participar e não houve recusa. O tempo máximo permitido para preenchimento do instrumento foi de 20 minutos. Os dados obtidos foram organizados e totalizados em uma planilha do Excel.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado, em conformidade com as normas previstas na Resolução nº 196/06 do Conselho Nacional de Saúde, pelos

Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (UFPR) Registro CEP/SD: 602.139.08.08 (ANEXOS 1 e 2) e da Secretaria de Saúde do Paraná (SESA-PR) sob o número 072/09 (ANEXO 3).

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA

3.2.1 População da Pesquisa

A população da pesquisa é composta por farmacêuticos que atuam em farmácias comunitárias privadas localizadas no Estado do Paraná e solicitações de fornecimento de medicamentos registradas no Banco de Dados Digital/Arquivos da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade – DVFAC do CEMEPAR no ano de 2008.

3.2.2 Amostra da Pesquisa

Amostra da pesquisa nas farmácias comunitárias privadas é composta por 138 farmacêuticos selecionados aleatoriamente. Outra amostra é composta pelas 934 solicitações de fornecimento de medicamentos registradas no Banco de Dados Digital/Arquivo da Divisão de Assistência Farmacêutica na Alta Complexidade – DVFAC do CEMEPAR que deram entrada em 2008.

3.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

3.3.1 DVFAC/ CEMEPAR

No instrumento de coleta de dados utilizado no CEMEPAR (APÊNDICE 1) as informações foram coletadas nos processos de solicitação para aquisição de medicamentos por ordem judicial realizadas no ano de 2008. Foram anotadas as seguintes informações:

- idade do paciente;
- origem do paciente: RS;
- medicamentos pleiteados, identificados pela DCB (Denominação Comum Brasileira), com indicações de uso *off label*;
- patologias envolvidas nas solicitações;
- registro do medicamento no Ministério da Saúde através de consulta ao site da ANVISA.

3.3.2 Farmacêuticos

O instrumento de coleta de dados (APÊNDICE 2) que foi utilizado na consulta aos profissionais contém duas partes:

Parte 1: Consta de perguntas básicas sobre o profissional entrevistado, tais como: sexo, instituição em que se formou, tempo de graduação, tempo que atua na farmácia comunitária, bibliografia disponível para consulta, se possui computador na farmácia com acesso à *internet*, se existe algum *site* específico onde busca informações sobre medicamentos, se faz acompanhamento farmacoterapêutico, se documenta ou registra informações sobre o paciente, se sabe como fazer uma notificação de RAM.

Parte 2: O instrumento de coleta de dados contém perguntas diretas sobre o recebimento de uma prescrição. A resposta às perguntas compreende opção “sim” ou “não”. Também existem perguntas de múltipla escolha cuja resposta compreende: “dispensa o medicamento”; “dispensa o medicamento com receio”; “liga para o médico para confirmar”; “não dispensa”; “outra” (neste caso o profissional informa qual a conduta). Existe uma pergunta aberta no final do instrumento para que o profissional possa exemplificar alguma situação que tenha ocorrido relacionada ao assunto.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 FARMACÊUTICOS

No período em que a coleta de dados foi realizada existia no Paraná 3.899 farmácias comunitárias. Foram entrevistados 138 farmacêuticos após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 3).

A parte 1 do instrumento de coleta de dados contém informações sobre o perfil do farmacêutico entrevistado, demonstrado na TABELA 1.

TABELA 1 - PERFIL DOS FARMACÊUTICOS

Variável		N	%
Sexo	Masculino	49	35,5
	Feminino	89	64,5
Formação	Universidade pública	38	27,54
	Universidade privada	100	72,46
Possuem pós graduação	Sim	94	68,11
	Não	44	31,89
Tempo de formado	0 a 5 anos	70	50,72
	5 a 10 anos	35	25,36
	10 a 15	14	10,15
	mais do que 15 anos	19	13,77
Tempo de atuação em farmácia comunitária	0 a 5 anos	69	50
	5 a 10 anos	32	23,19
	10 a 15	18	13,04
	mais do que 15 anos	19	13,77

FONTE: O autor (2009)

As pós graduação em nível de especialização mais referenciadas são farmacologia citada por 11 farmacêuticos; análises clínicas por 8 e atenção farmacêutica por 5 profissionais.

Com relação ao tempo em que atuam em farmácia comunitária pode-se observar que uma maior concentração de profissionais com menos de 5 anos de formados atuando em farmácia comunitária em período inferior à 5 anos, e isto demonstra que o profissional com o passar do tempo acaba buscando outras áreas conforme vai adquirindo maior experiência profissional, provavelmente em busca de melhores salários. Este é um fator preocupante porque a orientação no momento da dispensação é de extrema importância podendo contribuir consideravelmente com a adesão terapêutica e provavelmente um profissional com maior tempo de graduação possui maior bagagem técnico científica capaz de auxiliar melhor o paciente naqueles problemas que não são tão corriqueiros.

TABELA 2 - FONTES DE INFORMAÇÃO DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA

FONTES DE INFORMAÇÃO	N (%)
Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF)	92 (66,67)
Dicionário Terapêutico Guanabara	35 (25,36)
Guia de Remédios	20 (21)
Vade-Mécum	28 (20,29)
Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica	11 (7,98)

FONTE: O autor (2009)

A pergunta relacionada a bibliografia disponível (Fontes de Informação) na farmácia mostra que as fontes citadas podem não atender em todos os momentos as necessidades do profissional e do paciente tendo em vista que os mais referenciados (TABELA 2) não disponibilizam todas as bulas dos medicamentos comercializados no Brasil e muitas delas são extremamente resumidas.

Além disso, um estudo realizado em 2002 verificou a adequabilidade das informações contidas nos textos de bulas de medicamentos essenciais comercializados no Brasil. O estudo utilizou como parâmetro a legislação vigente e a literatura técnico-científica especializada, e concluiu que foram consideradas insatisfatórias 91,4% e 97,0% das bulas, respectivamente para Informações ao Paciente (Parte I) e Informações Técnicas (Parte II), devido, principalmente, a informações incompletas e incorretas (GONÇALVES *et al.*, 2002, p. 33).

Estes “guias” como o DEF possuem grande utilidade na identificação de medicamentos quando se conhece o nome comercial e é desejável saber sua composição ou vice-versa, concentração, forma farmacêutica ou quando é desejável

identificar o fabricante ou telefone de contato (Serviço de Atendimento ao Consumidor), por esta ótica, é importante que estejam presentes na farmácia. No entanto torna-se necessário sua renovação anual, tendo em vista constantes alterações dos medicamentos disponíveis no Brasil. Livro de Farmacologia como apresentado nos resultados tem grande credibilidade e autores de renome sendo uma fonte extremamente importante de conhecimento técnico. Apesar disto, é importante que os profissionais tenham em suas farmácias livros específicos de farmacologia clínica que são mais adequados para a rotina de trabalho. Outra opção reconhecida internacionalmente é o *Martindale: The Complete Drug Reference*, que fornece informações confiáveis, imparciais e avaliadas sobre medicamentos, contendo 5.820 monografias (MARTINDALE, 1996). No entanto, o custo deste livro, em torno de um mil e duzentos reais, é alto quando comparado ao piso salarial do farmacêutico, além de que, é apresentado em língua inglesa, o que dificulta bastante a intenção de aquisição. Outra opção também de bastante credibilidade é o *American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information - American Society of Health System Pharmacists* (McEVOY, 2008) que custa aproximadamente metade do preço do anterior, em língua inglesa, com a vantagem de conter informações sobre uso *off label* dos medicamentos. Apesar do elevado custo, as informações contidas nesta fonte é disponibilizada gratuitamente na *internet* (<http://www.medscape.com/>) (MEDSCAPE, 2009), sendo somente necessário um cadastro prévio sem ônus.

Os profissionais no Brasil, podem contar também com o Formulário Terapêutico Nacional, publicado em 2008, contendo informações científicas, isentas e embasadas em evidências sobre os medicamentos selecionados na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), visando subsidiar a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos essenciais. Sua estrutura e formato favorecem a consulta, de forma rápida e objetiva de informações sobre indicações terapêuticas, contraindicações, precauções, efeitos adversos, interações, esquemas e cuidados de administração, orientação ao paciente, formas e apresentações disponíveis comercialmente e aspectos farmacêuticos dos medicamentos selecionados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a). Para facilitar, o Formulário está disponível gratuitamente para consulta na *internet* (<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/iniciar.html>).

Um fato constatado é que o profissional tem pouco conhecimento sobre Fontes de Informação sobre Medicamentos que são fundamentais para o desenvolvimento de suas atividades. Neste contexto, as universidades podem auxiliar principalmente implantando um Centro de Informações Sobre Medicamentos (CIM) para que os alunos possam realizar estágios obrigatórios e desta forma, um maior contato com a literatura sabendo identificar exatamente qual a Fonte de Informação será útil no desempenho de suas funções. Nesta perspectiva, destaca-se a importância do conhecimento em língua inglesa, tendo em vista que grande parte dos livros que são imprescindíveis na farmácia como fontes de consulta, são normalmente publicados nesse idioma. Não foi objeto deste estudo, mas uma pesquisa realizada com farmacêuticos no estado de Santa Catarina mostrou que 42,8% relataram possuir baixo domínio do inglês e 47,7% domínio razoável (FRANÇA FILHO *et al.*, 2008). Talvez esta seja a principal falta de motivação para a busca de literatura reconhecida internacionalmente.

Com relação a existência de computador na farmácia com acesso à *internet* 86,23% (119) responderam que possuem e 13,77% responderam que não. Quando questionados sobre se existe algum site específico onde buscam informações sobre medicamentos 57,97% (80) disseram que existe e 39,86% (55) afirmaram que não e 2,17% (3) não deram nenhuma resposta. O site da ANVISA foi citado por 37,68% (52) seguido pelo site do CRF com 11,59% (16). O site da ANVISA, assim como o do CRF, são importantes quando se leva em consideração as questões sanitárias e relacionadas a medicamentos. Atualmente a ANVISA está disponibilizando o Bulário Eletrônico que contém as bulas dos medicamentos registrados no Brasil. Para acesso ao Bulário é necessário que a Farmácia tenha conexão à *internet* e que os profissionais possam acessar os *sites* com informações necessárias para o desempenho adequado de suas atividades. Apesar disso é fundamental que a agência também se dedique a atualizações constantes deste bulário, tendo em vista a não disponibilidade das bulas de muitos medicamentos. O tema farmacovigilância também está disponibilizado no *site* da ANVISA para que profissionais possam notificar problemas relacionados a medicamentos e queixas técnicas, além disso, possam obter informações sobre alertas publicados pela Agência. É fundamental para o profissional de saúde navegar pelo *site* da ANVISA para obter informações para o desempenho de suas atividades.

Ainda assim pode-se observar que existem farmácias que não disponibilizam acesso a *internet* para seus profissionais, mesmo estando na era digital com informações em tempo real e onde o envio da movimentação do estoque de medicamentos sujeitos a controle especial à ANVISA é feito por esta via. Além disso, podemos observar que algumas fontes de informação importantes são disponibilizadas gratuitamente pela *internet*, o que pode auxiliar o profissional no desempenho de sua atividade. Esta situação demonstra o descaso que alguns proprietários de farmácias têm com a saúde da população, pois ficam alienados às informações, e somente dias, meses ou mesmo anos depois descobrem mudanças. Trata-se de uma postura conformista e alienada que compreendem o cotidiano da farmácia como um processo estanque onde se perpetua a proposição de que “sempre funcionou assim”.

Os farmacêuticos que relatam saber o que é Atenção Farmacêutica perfazem 97,10% (134), sendo que somente 2,90% (4) não sabem. Questionados sobre se fazem Atenção Farmacêutica na farmácia 65,94% (91) respondem que sim; 32,60% (45) respondem que não e 1,45% (2) não se manifestam. Para os farmacêuticos que respondem que não fazem Atenção Farmacêutica foi levantado as razões pelas quais isso ocorre, evidenciando-se a “falta de estrutura física” por 14 profissionais; “falta de tempo” por 11; “falta de conhecimento” por 5; “falta de interesse do cliente” por 4.

Destaca-se que a Atenção Farmacêutica é uma das entradas do sistema de Farmacovigilância, ao identificar e avaliar problemas relacionados a segurança, efetividade e desvios da qualidade dos medicamentos, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico. O farmacêutico notifica a ANVISA os problemas observados com o medicamento, e o Sistema de Farmacovigilância pode retroalimentar a Atenção Farmacêutica por meio de alertas e informes técnicos (IVAMA *et al.*, 2002). Paciente que utiliza medicamento de forma *off label* encontra no farmacêutico um profissional capaz de acompanhar a terapia e avaliar se a mesma está tendo a eficácia e segurança desejada. Pode-se dizer que a atenção farmacêutica é uma prática recente, portanto, profissionais com menos tempo de formado já tiveram contato e conhecimentos sobre esta prática diferente dos profissionais formados há mais tempo.

Os farmacêuticos entrevistados que relatam desejo em desempenhar Atenção Farmacêutica em seu cotidiano perfazem 42,03% (58), 3,62% (5) afirmam que não desejam e 54,35% (75) não responderam a nenhuma alternativa. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico está presente não somente para medicamentos utilizados de forma *off label*, mas para todos os medicamentos e destaca-se neste conceito os utilizados cronicamente. Observa-se que muitas vezes os profissionais farmacêuticos, como funcionários da farmácia, não tem o apoio necessário para o desempenho de algumas atividades. A Atenção Farmacêutica é uma prática extremamente importante no dia-a-dia da farmácia, que constrói um vínculo de confiança e corresponsabilidade no tratamento entre o paciente e o farmacêutico dispensador, conseqüentemente gera a fidelização. Com relação aos resultados obtidos, surgem dúvidas sobre se o que os profissionais fazem é realmente Atenção Farmacêutica ou orientação farmacêutica.

Foram questionados sobre compreender e saber fazer uma notificação de RAM e 45,65% (63) respondem que sim, 53,62% (74) respondem que não e 0,73% (1) não se manifestou (GRÁFICO 2). Quando a pergunta foi se o profissional já havia realizado uma notificação de RAM, 90,58% (125) responde que “não” e somente 6,52% (9) responde já ter realizado uma notificação. A prática da farmacovigilância vem sendo bastante divulgada pela ANVISA e CRF-PR. Um dos seus principais objetivos é o de identificar efeitos indesejáveis desconhecidos, tendo em vista que as reações adversas mais comuns podem ser detectadas nos ensaios clínicos, mas aquelas raras ou com pouca probabilidade de ocorrência tem pouca possibilidade de ser reconhecida antes do medicamento ser comercializado e utilizado pela população. Pelos resultados obtidos, acredita-se que a farmacovigilância não está inserida no ensino universitário. Mais de 50% dos profissionais não conhecem e 90% nunca fizeram uma notificação. Como é uma ciência recente, é necessário que professores deem maior importância a este assunto tendo em vista grandes preocupações relacionadas à segurança no uso do medicamento. Não se observa uma relação direta com o tempo de formado ou tempo de atuação em farmácia. Profissionais recém formados ou com mais tempo de atuação profissional tem as mesmas carências de conhecimentos sobre o assunto.

Desta forma torna-se fundamental a vigilância pós comercialização, onde o profissional farmacêutico atuando na farmácia comunitária pode desempenhar um

papel fundamental na identificação de algum efeito indesejável. O ideal é que todos os profissionais farmacêuticos que dispensam medicamentos estejam empenhados e que saibam realizar uma notificação, no entanto, a pesquisa demonstrou que entre os entrevistados somente 45,65% compreendem e sabem fazê-la. Este número mostra que ainda existe necessidade de maior divulgação da prática da farmacovigilância, assim como orientar a maneira correta de se notificar. A farmacovigilância enquanto ciência e técnica precisa ser disseminada para que a prática de notificar torne-se uma rotina em nossa profissão.

Aos profissionais não cabe a certeza ou a constatação de que determinado medicamento possa estar causando a RAM. Basta uma pequena suspeita para gerar a notificação à ANVISA, que deverá analisar caso a caso. Por meio da conscientização do papel do farmacêutico na sociedade é que se pode contribuir para evitar tragédias como a da talidomida e conhecer melhor o perfil dos medicamentos.

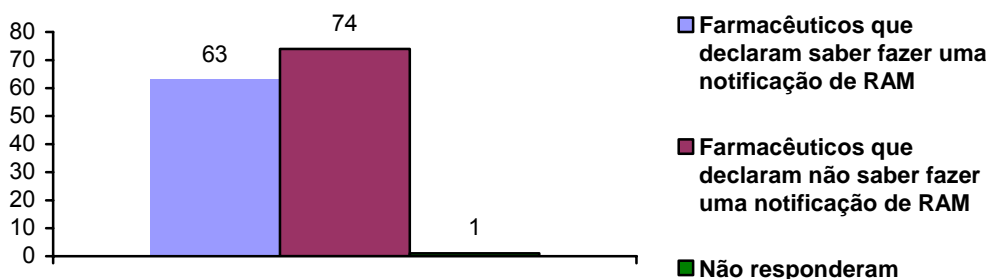


GRÁFICO 2 - FARMACÊUTICOS QUE DECLARAM SABER FAZER UMA NOTIFICAÇÃO DE RAM E FARMACÊUTICOS QUE DECLARAM NÃO SABER FAZER UMA NOTIFICAÇÃO RAM
FONTE: O autor (2009)

A parte 2 do instrumento de coleta de dados contém perguntas com o objetivo de identificar se o profissional já recebeu e identificou uma prescrição com indicação de uso diferente da recomendada (*off label*) e qual a conduta realizada frente ao caso. Quando questionados se já haviam recebido uma receita de medicamento prescrito para uma indicação de uso em patologia diferente daquela

que consta em bula 76,81% (106) responde que “sim” e 23,19% (32) responde que “não” (GRÁFICO 3).

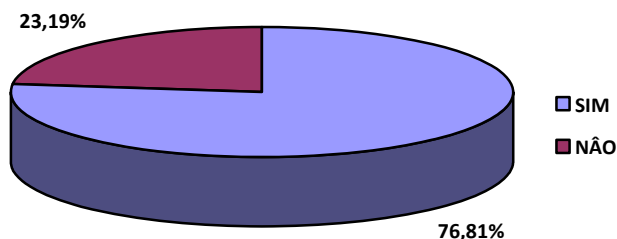


GRÁFICO 3 - FARMACÊUTICOS QUE JÁ ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO COM INDICAÇÃO EM PATOLOGIA DE FORMA *OFF LABEL* (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO (NÃO)
 FONTE: O autor (2009)

Dos entrevistados, 67,39% (93) respondem que a conduta frente ao caso é de ligar para o médico para confirmar a prescrição e certificar-se de que não se trata de erro. Esta é a conduta correta inclusive descrita na Lei nº 5.991/73 (BRASIL, 1973) e na Resolução do Conselho Federal de Farmácia (2001) nº 357 que trata das Boas Práticas em Farmácia. O Farmacêutico é responsável pela avaliação farmacêutica do receituário devendo analisar os aspectos terapêuticos da prescrição e em caso de dúvida contactar o prescriptor para esclarecer eventuais problemas que tenha detectado. Os profissionais que dispensam a receita sem nenhuma confirmação perfazem 2,90% (4) dos entrevistados, e não dispensam 10,14% (14). Dos entrevistados, 19,57% (27) tem condutas diferentes das anteriores, apresentadas nos seguintes relatos: “peço para o paciente entrar em contato com o médico”; “faço uma pesquisa mais detalhada e somente se não encontrar nada contacto o médico”; “converso com o paciente para saber o motivo para o qual foi prescrito”; “verifico na literatura pois existem muitas pesquisas”; “se tiver conhecimento do uso sem existir indicação na bula, dispenso caso contrário não dispenso”; “dispenso somente com o consentimento do paciente e do médico”; “informo ao paciente e ele leva o medicamento se quiser”. Adicionalmente, dentre os entrevistados, um não responde a nenhuma das alternativas. Chamou atenção a resposta “certifico se o medicamento não foi prescrito pelo seu efeito colateral”.

Apesar de não referenciado como tal, observa-se que o profissional possui conhecimento de que o medicamento pode estar sendo utilizado pelo seu efeito colateral, que pode ser considerado uma forma de uso *off label*. Mesmo após confirmação da prescrição de forma *off label* com o prescritor, é fundamental que o farmacêutico estabeleça um vínculo maior com este paciente, para observar efeitos indesejáveis com esta terapia assim como avaliar sua eficácia.

Desta forma profissionais que já desempenham a prática da Atenção Farmacêutica em seus estabelecimentos podem também realizar o acompanhamento farmacoterapêutico deste paciente. Além da detecção de possíveis RAM existe a possibilidade deste profissional estar também avaliando a eficácia do tratamento. No entanto, o farmacêutico que não realiza Atenção Farmacêutica em sua rotina de trabalho tem também o dever de acompanhar estes pacientes e realizar notificações se necessário.

Com relação ao recebimento de uma receita com dose ou frequência de uso do medicamento diferentes da que consta em bula, 82,61% (114) afirmam ter recebido tal receituário (GRÁFICO 4), sendo que 65,94% (91) respondeu que se comunica com o médico para confirmar o receituário e certificar-se não tratar de erro. Apesar de a quase totalidade dos profissionais afirmarem já terem recebidos uma prescrição com posologia diferente da recomendada, pouco mais da metade afirmou que sua conduta é contactar com o prescritor para confirmação do receituário. Entretanto está previsto na Resolução nº 357/01 do CFF (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2001) que quando a dosagem e posologia dos medicamentos ultrapassarem os limites farmacológicos o farmacêutico deve exigir a confirmação expressa de quem prescreveu. Na ausência ou negativa da confirmação, o farmacêutico não pode aviar e/ou dispensar os medicamentos prescritos ao paciente, expostos os seus motivos por escrito, com nome legível, nº do CRF e assinatura em duas vias, sendo 01 (uma) via entregue ao paciente e outra arquivada no estabelecimento farmacêutico com assinatura do paciente; pode ser transcrito no verso da prescrição devolvida ao paciente os motivos expostos; o farmacêutico pode enviar cópia de sua via ao Conselho Regional de Farmácia respectivo para análise e encaminhamento ao Conselho do profissional prescritor (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2001).

Os profissionais que dispensam a receita sem nenhuma confirmação representam 4,35% (6) dos entrevistados, 8,70% (12) afirmam não dispensar. Dos entrevistados 21,01% (29) afirmou tomar conduta diferente das anteriores, tais como os relatos: *“pesquise e depois ligo para o médico”*; *“ajusto a dose conforme indicação em alguns casos”*; *“confirmo com o paciente sobre a doença”*; *“consulto a literatura”*; *“faço adequação de dose”*; *“corrijo a posologia no caso de paciente compreensível (grau de instrução)”*; *“analiso a relação risco benefício e reações adversas entre outras informações”*; *“avalio o caso”*; *“converso com o paciente para explicar o motivo da prescrição e dosagem”*; *“oriento o paciente a falar com o médico”*; *“xeroco a receita e ligo para a vigilância”*; *“dispensar o medicamento que tenho conhecimento sem sua indicação em bula”*; e por fim, 2 dos entrevistados não responderam a nenhuma das alternativas.

Alguns profissionais demonstram conduta totalmente inadequada quando informam realizar ajuste das doses. Sob este aspecto a legislação prevê que qualquer alteração no receituário somente deve ser realizada pelo médico que prescreveu, não é competência do farmacêutico realizar qualquer alteração desta natureza sem autorização. Observa-se que os medicamentos podem apresentar várias indicações de uso e conseqüentemente apresentar variação na posologia recomendada. De posse de literatura adequada e obtendo o máximo de informação possível deste paciente, o farmacêutico terá condições técnicas de avaliar cada caso individualmente e só então chegar a conclusão de que se trata de uma posologia inadequada ou não. Mesmo assim, não se deve promover nenhuma alteração no receituário sem o contato com o prescritor. Neste contexto, quando o médico prescreve o medicamento de forma *off label*, o profissional farmacêutico enfrenta um desafio que requer conhecimento técnico-científico e postura técnica voltada para a Atenção Farmacêutica sendo necessário ferramentas básicas da dispensação como comunicação com o paciente e com o médico, postura ética e sobretudo compromisso e responsabilidades com a sociedade.

Geralmente a informação sobre indicação *off label* não é encontrada nas fontes terciárias, que fazem parte da rotina do farmacêutico. Requer do profissional um arsenal bibliográfico além de acesso a banco de dados e informações técnicas específicas como farmacologia. Durante a pesquisa pode-se observar que a literatura, quando existe, não contém informações que podem auxiliar o profissional

no momento da dispensação, portanto, gera certo grau de insegurança. Contudo, confirmar com o médico somente não exime o profissional farmacêutico da co-responsabilidade pela dispensação desta prescrição, caso esta venha causar algum problema ao paciente. Por outra perspectiva, a legislação não define como deve ser realizada esta confirmação da prescrição, sendo normalmente realizada por telefone, sem registro documental do médico que respalde o farmacêutico no momento da dispensação. O uso do medicamento para indicações não aprovadas é de total responsabilidade de quem prescreve, no entanto, os profissionais que estão envolvidos no ciclo do uso também são responsáveis, como por exemplo, pela dispensação e administração.

No Brasil, de acordo com informações do SINITOX - Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2007), tem-se um elevado índice de intoxicação por medicamentos, sendo que se apresenta em primeiro lugar entre as substâncias responsáveis por intoxicações. Crianças entre 0 e 5 anos de idade representam a faixa etária onde se encontra o maior número de casos. A dificuldade de se localizar o médico para confirmação do receituário também faz com que o farmacêutico tome algumas decisões não recomendadas.

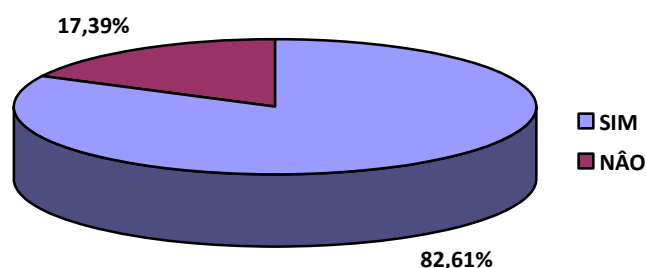


GRÁFICO 4 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO COM DOSE OU FREQUÊNCIA DE USO DO MEDICAMENTO DIFERENTES DA QUE CONSTA EM BULA (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO COM DOSE OU FREQUÊNCIA DE USO DO MEDICAMENTO DIFERENTES DA QUE CONSTA EM BULA (NÃO)

FONTE: O autor (2009)

Questionou-se se os farmacêuticos já haviam recebido alguma receita destinada à paciente em faixa etária diferente da recomendada em bula. Observou-se que 63,77% (88) responderam “sim” (GRÁFICO 5), e somente 47,83% (66) afirma

ligar para o médico em busca de confirmação. Na categoria de profissionais que afirmaram dispensar a receita sem nenhuma confirmação encontrou-se 5,07% (7) dos entrevistados, entretanto 18,84% (26) não dispensam. Adicionalmente 25,36% (35) dos entrevistados referem tomar conduta diferente da anteriores, dentre as falas dos entrevistados pode-se observar: *“verifico a dosagem para ver se não está adaptada a idade”*; *“peço para o paciente procurar o médico”*; *“trabalho com serviço público e tenho dificuldade em encontrar o médico para confirmação”*; *“informo ao paciente a respeito da faixa etária correta”*; *“faço adequação de dose ou substituo pela adequada”*; *“mostro a literatura ao responsável de que a receita não está correta e peço para o mesmo consultar o médico novamente devido ao risco que pode correr”*; *“avalio o caso”*; *“recomendo total atenção ao medicamento e qualquer problema ligar para mim”*; *“tento verificar qual a justificativa da prescrição”*; *“se tiver conhecimento do uso dispenso sem problema se não tiver não dispenso”*; *“existem medicamentos que a pediatria libera para crianças de menor idade”*; *“pergunto o porquê do médico dar o medicamento com dosagem para adulto”*; *“não ligo para o médico, explico para o paciente e peço para ele falar com o médico”*. Não responderam a nenhuma das alternativas 4 dos entrevistados.

Algumas prescrições pediátricas apresentam problemas de difícil resolução. Os profissionais de saúde ficam a “mercê” das indústrias farmacêuticas que têm pouco interesse no desenvolvimento de fármacos para esta população tendo em vista as dificuldades para realização dos ensaios clínicos e baixo retorno financeiro. O médico, geralmente sem outras opções terapêuticas acaba utilizando o medicamento baseado geralmente em experiência clínica. Além do uso para uma faixa etária não aprovada os profissionais farmacêuticos se deparam com a dificuldade de orientação correta sobre o uso principalmente aqueles que não possuem forma farmacêutica adequada às crianças.

Na pesquisa pode-se observar que tal situação promove dúvidas e até mesmo receio e constrangimento no momento da dispensação. Tal procedimento pode causar desconforto para o paciente principalmente se a receita é oriunda do SUS, e os profissionais farmacêuticos queixam-se com frequência da dificuldade de contactar o prescritor para confirmação.

Um dos profissionais afirma que verifica a dosagem para saber se foi adaptada e dispensa, outro adequa a dosagem de acordo com a faixa etária.

Observa-se que alguns profissionais transferem a responsabilidade de entrar em contato com o prescritor para o paciente. Alguns profissionais dispensadores afirmam mostrar a literatura para o paciente informando que o médico agiu “equivocadamente” ou “recomendam” atenção no consumo e qualquer problema ligar para o farmacêutico. Tais afirmativas demonstram o despreparo do farmacêuticos na dispensação, principalmente quando o assunto é dose, e conseqüentemente na comunicação com o paciente. O ideal é que o profissional seja extremamente cauteloso ao repassar as informações de modo a não gerar constrangimentos futuros entre paciente e médico. Neste contexto, é importante que desenvolva estratégias de comunicação no seu cotidiano profissional. A comunicação com o paciente é importante para que o mesmo adquira confiança no serviços e orientação farmacêutica, instrumento essencial na promoção da saúde. Simplesmente não dispensar o medicamento ou dispensar não significa estar cumprindo com a missão de farmacêutico, sob este aspecto, torna-se mero entregador de medicamentos.

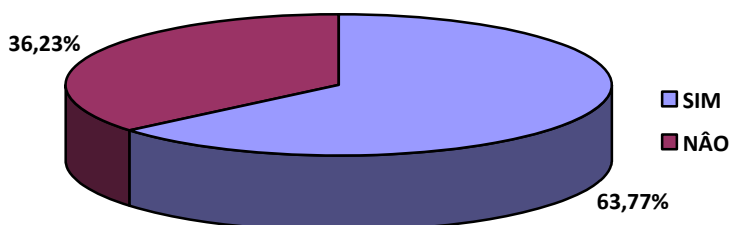


GRÁFICO 5 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA A PACIENTE EM FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA (SIM) E QUE NÃO ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA A PACIENTE EM FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA (NÃO)
 FONTE: O autor (2009)

Dos profissionais, 28,99% (40) afirmam já ter recebido uma receita para administrar um medicamento por uma via diferente da recomendada em bula conforme demonstrado no GRÁFICO 6, e 47,10% (65) contactam o médico para confirmar não tratar-se de erro; 22,46% (31) afirmam não dispensar o medicamento e nenhum entrevistado declara que dispensa o medicamento para uma via diferente

da recomendada. Dos farmacêuticos entrevistados, 30,43% (42) tem condutas diferentes das anteriores, tais como “*oriento o paciente a procurar o médico novamente*”; “*informo ao paciente a via correta*” ou nenhuma resposta (12,32%).

Apesar de não ser muito comum, profissionais relatam ter recebido um receituário de medicamento para ser administrado por via diferente da recomendada e parte dos profissionais acredita estar diante de um erro de prescrição. Simplesmente não dispensar o medicamento é uma prática aplicável de acordo com os entrevistados. Nos relatos, exemplifica-se como caso de prescrição frequente o diclofenaco injetável intramuscular para ser administrado via endovenosa em farmácia. Os medicamentos devem ser utilizados de acordo com as orientações dos fabricantes pois foram desenvolvidos, validados e mostraram-se seguros e eficazes para serem administrados pelas vias recomendadas. Outras vias de administração, mesmo que constem na literatura, não devem ser utilizadas caso o fabricante não recomende tendo em vista a possibilidade de existir algum componente na formulação do medicamento não adequado para administração por via diferente. Quando administrado por via diferente da recomendada, faltam informações sobre a velocidade de absorção, padrão de distribuição e concentração no interior do organismo, duração da ação, modo e velocidade de eliminação ou excreção. É preciso obter informações sobre a degradação metabólica do fármaco e sobre a atividade de todos os seus metabólitos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Ao se questionar os profissionais farmacêuticos quanto ao significado do termo “uso *off label* de medicamentos” somente 13,04% (18) (GRÁFICO 7) afirmam saber o que significa. Resultado bastante diferente do observado no estudo realizado no Reino Unido onde 73% dos profissionais estão familiarizados com o termo (STEWART *et al.*, 2007). Quando perguntado onde aprendeu o significado os profissionais respondem que no “*site da ANVISA*”, “*na faculdade*”, na “*internet*”, em conversa com colegas de profissão e três não sabem informar a fonte.

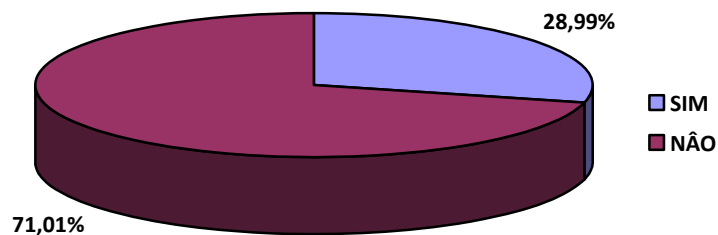


GRÁFICO 6 - FARMACÊUTICOS QUE ENTRARAM EM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA À VIA DE ADMINISTRAÇÃO DIFERENTE DA RECOMENDADA (SIM) E QUE NÃO TIVERAM CONTATO COM PRESCRIÇÃO DESTINADA À VIA DE ADMINISTRAÇÃO DIFERENTE DA RECOMENDADA (NÃO)
FONTE: O autor (2009)

Na verdade o termo é realmente pouco conhecido no Brasil, portanto o resultado obtido na pesquisa está dentro do esperado. Pode-se observar principalmente que o número de artigos científicos publicados com informações sobre este uso em outros países é muito superior, enquanto que no Brasil praticamente não existem e os poucos fazem referência ao uso em nível hospitalar.

Os profissionais não reconhecem o termo mas estão habituados com definição na prática, ou seja, afirmam que já tiveram contato em algum momento de sua vida profissional com um medicamento prescrito de forma diferente da recomendada.

Ainda pouco discutido, mas muito problemático e polêmico, estes profissionais tornam-se corresponsáveis pela prescrição ao dispensar o medicamento, mas pouco protegidos tendo em vista que a simples confirmação médica da prescrição *off label* de acordo com a resolução do CFF (Conselho Federal de Farmácia, 2001), entende que a mesma pode ser dispensada. Em muitos casos não se sabe os efeitos que o medicamento pode causar quando utilizado de forma não aprovada. Quando o profissional farmacêutico se depara com este tipo de prescrição em qualquer área de atuação sempre surgem dúvidas sobre o que fazer e como fazer.

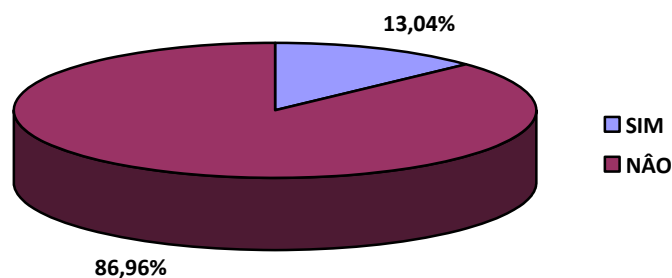


GRÁFICO 7 - PROFISSIONAIS QUE CONHECEM O SIGNIFICADO DO TERMO “USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS” (SIM) E QUE NÃO CONHECEM (NÃO)
 FONTE: O autor (2009)

No final do instrumento de coleta de dados é disponibilizada uma pergunta aberta para relatos, de acordo com seus conhecimentos, de medicamentos que se enquadram nos usos considerados *off label*. Curiosamente somente 5,07% (7) profissionais exemplificaram, dentre os medicamentos citados destaca-se: “*ascaridil[®]-levamisol (vermífugo) para aumento da imunidade; cabergolina para síndrome de cushing ectópica ACTH dependente; metformina para ovário policístico, equilid-sulpirida (neuroléptico) usado para aumentar o leite materno; aas infantil para “afinar” o sangue, voltarem[®] (via intramuscular) para ser administrado via endovenosa, amitriptilina (antidepressivo) para dor*”.

O levamisol é um anti-helmíntico que vem sendo testado em várias condições onde seu efeito estimulante sobre a resposta imune deprimida possa ser utilizada com sucesso. No entanto faltam evidências científicas que comprovem esta ação (MARTINDALE, 2009).

Com relação a cabergolina, não foi localizado informações de uso para a indicação citada.

A metformina tem mostrado capacidade de restaurar a ciclicidade menstrual e função ovulatória em mulheres resistentes à insulina com síndrome dos ovários policísticos (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

A sulpirida pode promover aumento dos níveis séricos de prolactina e a produção de leite materno em mulheres com aleitamento inadequada. Em um estudo, a eficácia foi observada somente em mães primíparas. Investigações

adicionais são necessárias antes que o medicamento seja recomendado para melhorar a lactação, incluindo potenciais efeitos endocrinológicos neonatal (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

O AAS (ácido acetil salicílico) é mundialmente utilizado para prevenir ataques cardíacos e derrames cerebrais, sendo que uma de suas ações é a inibição da agregação plaquetária (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

O voltaren[®] (diclofenaco sódico) está na forma de solução para injeção, que deve ser aplicada no músculo de acordo com informações do fabricante que constam em bula (ANVISA, 2009). A literatura faz referências ao uso do diclofenaco por via intravenosa (HUTCHISON; SHAHAN, 2009), no entanto, a administração deve ser baseada nas informações do fabricante tendo em vista que a apresentação é desenvolvida para uma via específica. Para que esta apresentação seja administrada por via diferente da recomendada, é necessário a realização de estudos que comprovem segurança neste uso.

Os antidepressivos tricíclicos, geralmente amitriptilina, são úteis em aliviar alguns tipos de dor quando administrado em doses subantidepressivas. Pacientes com enxaqueca ou cefaléia do tipo tensional crônica, dor neuropática, dor orofacial, são alguns exemplos deste uso. Entretanto, o único uso aprovado da amitriptilina é como antidepressivo (MARTINDALE, 2009).

Apesar de poucos, estes exemplos citados pelos profissionais configuram uso *off label* de medicamentos.

Era esperado que grande parte dos profissionais exemplificassem situações ocorridas na sua rotina de trabalho, tendo em vista que as respostas sobre se já haviam tido contato com receituário prescrito de forma diferente da recomendada foram constantes.

4.2 DVFAC/CEMEPAR

A pesquisa realizada no CEMEPAR investigou a presença de prescrições de uso *off label* nas solicitações encaminhadas por ordem judicial ao DVFAC. Foram encontradas prescrições envolvendo o uso *off label* de medicamentos quando

comparadas as informações que constam no processo (idade do paciente, medicamento prescrito e solicitado, patologia e posologia/frequência de uso informados pelo médico) com informações do Drugdex e bulas dos medicamentos registrados no Brasil.

O primeiro registro de solicitação realizado por ordem judicial data do ano de 1999 onde somente um paciente usou a justiça para obtenção de um medicamento, o clonazepam. O GRÁFICO 8 ilustra a evolução no número de pedidos de medicamentos realizados por ordem judicial ao longo dos anos e o número de pacientes envolvidos nestes processos. Observa-se uma crescente busca de medicamentos por meio judicial ao longo dos anos com aumento significativo a partir de 2004.

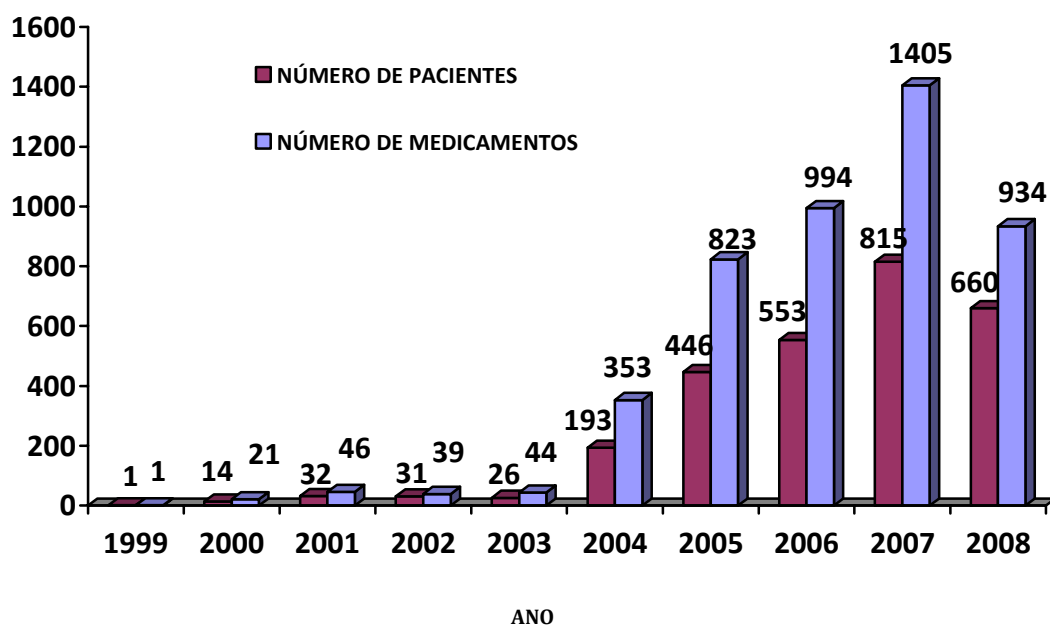


GRÁFICO 8 - EVOLUÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES E NÚMERO DE MEDICAMENTOS SOLICITADOS DE 1999 A 2008 NO CEMEPAR
 FONTE: O autor (2009)

Em relação ao período em que os processos, para detecção do uso *off label*, foram analisados (janeiro a dezembro de 2008) observou-se que foram realizadas 934 solicitações de medicamentos envolvendo 660 pacientes, destas 19 solicitações envolvendo 19 pacientes não puderam ser avaliadas por falta de informações

relacionadas a patologia e/ou posologia e/ou peso do paciente para cálculo da dose. Não foram citados neste estudo os pacientes que entraram com ações judiciais nos anos anteriores e que vem recebendo medicamento de forma ininterrupta.

Foram encontradas 142 (15,20%) solicitações com indicação diferente da recomendada ou *off label* quando comparados com informações de aprovações do FDA e 112 (12%) com informações de aprovações da ANVISA. Observa-se que inicialmente as informações entre estes dois órgãos regulamentadores diferem em alguns aspectos, tendo em vista a diferença de resultados.

As solicitações com indicação diferente da recomendada ou *off label* foram divididas em 4 categorias relacionadas a faixa etária, patologia, posologia e frequência diferentes das recomendadas de acordo com aprovações do FDA e ANVISA e os dados são apresentados nas TABELA 3.

TABELA 3 - TOTAL DE PRESCRIÇÕES ENVOLVENDO O USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS ENCONTRADAS NO CEMEPAR À PARTIR DE SOLICITAÇÕES REALIZADAS EM 2008

<i>Off label</i>	De acordo com aprovações do FDA % (N)	De acordo com aprovações da ANVISA % (N)
Faixa etária	23,02 (32)	27,43 (30)
Patologia	41,73 (61)	43,36 (49)
Posologia	26,62 (37)	25,66 (29)
Frequência	8,63 (12)	3,54 (04)
Total	142	112

FONTE: O autor (2009)

Pode-se observar que a maior parte das solicitações encontradas com indicação diferente da recomendada faz referências ao uso em patologia diferente daquela aprovada pelo órgão regulamentador. Este fato ocorre porque depois que o medicamento está no mercado, algumas ações benéficas diferentes das aprovadas podem ser observadas. No entanto este uso é baseado somente na experiência clínica do médico ou informações obtidas em alguns artigos publicados nas revistas científicas ou congressos. Uma vez comercializado, o fabricante geralmente não possui interesse em iniciar novos estudos para novas indicações tendo em vista

estar lucrando com o uso *off label* sem precisar investir em pesquisas. Como relatado em alguns artigos, muitas vezes o próprio fabricante acaba fazendo, apesar de ser proibido, o *marketing* disfarçado de pesquisa com a distribuição de artigos científicos à classe médica mostrando vantagens terapêuticas, mas muitas vezes mal elaborados e com resultados não comprobatórios de eficácia.

Foram realizadas 142 solicitações de medicamentos envolvendo 130 pacientes, de acordo com análise de informações do FDA, e 112 solicitações envolvendo 104 pacientes de acordo com informações da ANVISA. Estes dados demonstram que alguns pacientes possuem solicitação de mais de um medicamento. O número de pacientes envolvidos com prescrições *off label* de acordo com informações das aprovações do FDA (130) é demonstrado no GRÁFICO 9 que informa que 33,08% (43) destas solicitações estão relacionadas com pacientes menores de 18 anos e 66,92% (87) com pacientes maiores de 18 anos. Já quando a base são informações das aprovações da ANVISA 40,39% (42) são menores de 18 anos e 59,61% (62) maiores de 18 anos. Grande parte dos artigos científicos destaca o uso *off label* principalmente em crianças. Este estudo demonstra, tanto pelas aprovações do FDA como pela ANVISA, que os pacientes adultos estão envolvidos com um maior número de prescrições realizadas de forma *off label*.

No Brasil a realidade pode ser diferente de outros países, e desta forma é importante estar atento, sendo que, é provável que estes números sejam significativos em outras áreas da saúde, onde ocorre dispensação de medicamentos. É preocupante, tendo em vista que este tipo de prescrição não deve ter preferência à terapia comprovadamente eficaz. Por outro lado existe limitação do estudo, pois, o médico prescritor pode não ter descrito todas as patologias que o paciente apresenta para uso do medicamento solicitado, tendo em vista que a análise foi realizada com base na doença informada.

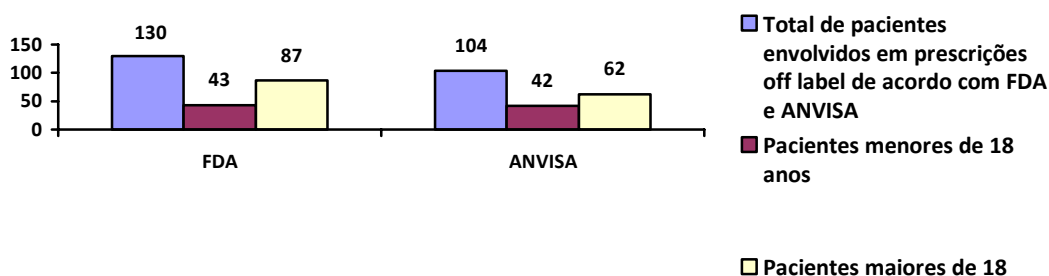


GRÁFICO 9 – FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES ENVOLVIDOS NAS PRESCRIÇÕES OFF LABEL DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA
 FONTE: O autor (2009)

4.2.1 Faixa etária

De posse das 934 solicitações de medicamentos, a faixa etária foi a primeira a ser avaliada, pois se não existe indicação de uso para determinada população, não existem patologias recomendadas assim como posologia/frequência.

Das 142 prescrições de medicamentos realizadas de forma *off label* de acordo com informações das aprovações do FDA, 22,54% (32) estão relacionadas com uso *off label* para faixa etária diferente da recomendada. Quando comparadas às informações das aprovações da ANVISA, 26,79% (30) das prescrições estavam relacionadas a faixa etária diferente da recomendada. O GRÁFICO 10 ilustra os resultados obtidos.

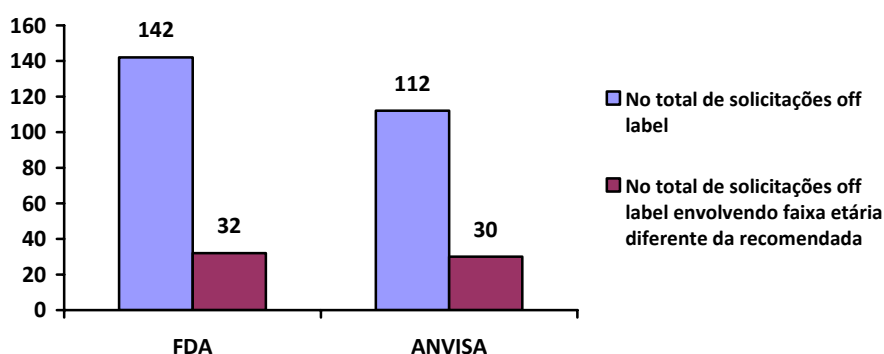


GRÁFICO 10 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO TOTAL DE SOLICITAÇÕES OFF LABEL COM SOLICITAÇÕES ENVOLVENDO FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES APROVADAS PELO FDA E ANVISA
 FONTE: O autor (2009)

Quanto à faixa etária, os pacientes pediátricos encontram-se distribuídos como segue:

- recém-nascido e até 5 anos de idade;
- de 6 a 10 anos de idade;
- de 11 a 15 anos de idade;
- de 16 a 18 anos de idade.

De acordo com informações das aprovações do FDA o número de prescrições *off label* para faixa etária envolvendo crianças de 0 a 5 anos de idade representam 37,5% (12) do total. A faixa etária de 6 a 10 anos representa 31,25% (10) das prescrições *off label*, seguida pela faixa etária de 11 a 15 anos onde 28,13% (9) relacionam-se a prescrição realizada de forma diferente da aprovada. Somente 3,13% (1) dos pacientes estão enquadrados na faixa etária de 16 a 18 anos. O GRÁFICO 11 apresenta estes resultados. Pode-se observar que os pacientes de menor idade possuem um número maior de prescrições realizadas sem comprovação de segurança e eficácia para a idade. Isto é preocupante e cada caso deve ser analisado individualmente para que conclusões possam ser tomadas. O caso de falta de opções terapêuticas para determinada patologia pode ser uma justificativa, no entanto deve haver uma regulamentação para o caso, onde haja obrigatoriedade de assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido como ocorre com uma pesquisa clínica formal, esta conduta pode salvaguardar o prescritor e outros profissionais envolvidos no ciclo do uso do medicamento, assim como deixar pais e pacientes cientes dos motivos de determinadas condutas. Dentre os documentos constantes na solicitação não foi localizado esse tipo de documento. Esta pesquisa limita-se ao fato de que muitas vezes, se existem, estes documentos podem não são encaminhados ao CEMEPAR.

O Estado é obrigado por ordem judicial a fornecer um medicamento sem comprovação da eficácia e segurança, e não obtém informações sobre o resultado da terapia. Deve existir um sistema de *feed back* para a SESA e judiciário, à ser alimentado com informações de tratamentos realizados e desta forma evitar outros tratamentos sem sucesso ou salvar outras vidas. Estas informações também podem contribuir para que o MS analise outras terapias e com isso o processo de atualização dos protocolos de tratamento pode ocorrer com maior frequência.

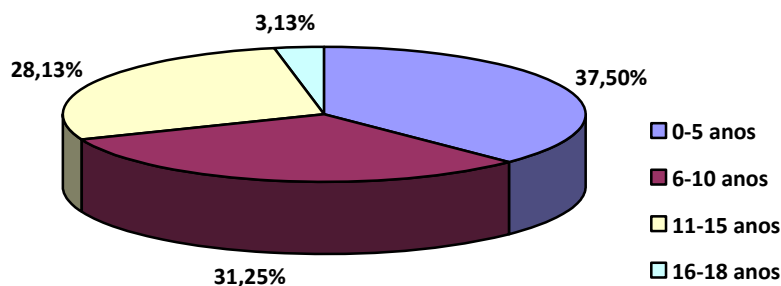


GRÁFICO 11 - FAIXA ETÁRIA ENVOLVIDA NAS PRESCRIÇÕES *OFF LABEL*
FONTE: O autor (2009)

Dezoito medicamentos distintos estão envolvidos em prescrições com faixa etária diferente da recomendada como mostra a TABELA 4. Analisando os dados observa-se que as aprovações do FDA e ANVISA divergem somente com relação a prescrição de temozolomida que não é recomendada pelo FDA para pacientes pediátricos enquanto que a ANVISA autoriza seu uso para paciente acima de 3 anos de idade. A literatura reporta que um medicamento pode ter *status* de *off label* em um país e não em outro. Este fato está relacionado à análise que é realizada pelos profissionais dos órgãos regulamentadores na documentação relacionada aos estudos clínicos que são apresentadas pelo fabricante no momento da solicitação do registro. Não é objetivo deste estudo comparar os dados com informações da EMEA, que em algumas situações também podem divergir do FDA. Acredita-se que algumas diferenças encontradas neste estudo possam estar relacionadas com aprovações realizadas pela EMEA.

TABELA 4 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

MEDICAMENTO	Número de prescrições <i>off label</i> onde a FAIXA ETÁRIA PRESCRITA é 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	01	00	03 FDA e 01 *ANVISA
VORICONAZOL	00	01	00	00	01
TOTAL N° Solicitações	12 (FDA e ANVISA)	10 (FDA) 09 (ANVISA)	09 (FDA) 08 (ANVISA)	01 (FDA E ANVISA)	32 FDA e 30 ANVISA

FONTE: O autor (2009)

NOTA: Foram consultados 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.

A TABELA 5 descreve as informações contidas no Drugdex relacionadas as recomendações aprovadas pelo FDA e aprovados pela ANVISA que constam nas bulas dos medicamentos registrados no Brasil.

TABELA 5 - INFORMAÇÕES QUE CONSTAM NO DRUGDEX E BULA DOS MEDICAMENTOS APROVADOS NO BRASIL QUE FORAM PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

MEDICAMENTO	APROVAÇÃO DO FDA (Drugdex)	APROVAÇÃO DA ANVISA (Bulas)
SILDENAFILA	Não é indicado para uso em recém-nascidos ou crianças	Não é indicado para uso em crianças (< 18 anos)
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	O medicamento é destinado ao uso em paciente adulto
RITUXIMABE	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Este medicamento é contraindicado para paciente pediátrico.
DASATINIBE	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade
OLANZAPINA	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Contraindicado em pacientes menores de 18 anos. Não foi estudado nesta faixa etária
LARONIDASE	Aprovado para crianças acima de 5 anos.	A segurança e eficácia em pacientes menores de 5 anos não foi estabelecida.
BUDESONIDA (ENEMA)	Recomenda o uso do enema somente para pacientes adultos	Recomenda o uso do enema somente para pacientes adultos.
BEVACIZUMABE	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos
CAPTOPRIL	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos
CARVEDILOL	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Não é recomendado em pacientes menores de 18 anos
FOSCARNET	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	A experiência do uso de Foscarnet em crianças é limitada
IDURSULFASE	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes menores de 5 anos de idade	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes menores de 5 anos de idade
PACLITAXEL	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Em um estudo clínico conduzido em crianças, ocorreram casos de toxicidade do sistema nervoso central (SNC).
RALTEGRAVIR	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 16 anos de idade	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes com menos de 16 anos de idade
SALMETEROL, XINAFOATO / FLUTICASONA	Uso em pacientes acima de 4 anos	Não existem dados disponíveis sobre o uso em crianças menores de 4 anos
RISPERIDONA	Segurança e eficácia em pacientes com menos de 13 anos com esquizofrenia ou com menos de 10 anos com mania bipolar não foram estabelecidas	Falta experiência do uso em crianças menores de 15 anos de idade
TEMOZOLOMIDA	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos	Recomendado acima de 3 anos
VORICONAZOL	Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes menores de 12 anos	Recomenda o uso em paciente acima de 2 anos

FORTE: O autor (2009)

NOTA: Foram consultados 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; ASTRAZENCA DO BRASIL LTDA; MERCK SHARP E DOHME FARMACÊUTICA LTDA; GENZYME DO BRASIL LTDA; APSEN FARMACÊUTICA S/A; ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA; SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES FARMACÊUTICA.

A sildenafil é o medicamento envolvido em um maior número de prescrições para faixa etária diferente da recomendada, com um total de 23,33% das solicitações. Todas as prescrições possuem como indicação o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar em crianças, indicação não aprovada pelo FDA e ANVISA. A sildenafil não é recomendada para recém-nascidos ou crianças, no entanto não é isso que é observado no dia-a-dia principalmente nos hospitais pediátricos.

O uso deste medicamento para hipertensão pulmonar ilustra um clássico exemplo de prescrição realizada de forma *off label*. O citrato de sildenafil foi estudado inicialmente para uso na hipertensão e angina, demonstrando poucos efeitos, no entanto o que foi observado nos estudos clínicos é que pode induzir fortemente ereções penianas. Desta forma foi aprovado e introduzido no mercado para o tratamento da disfunção erétil, é claro para pacientes adultos. Depois de ser aprovado para esta indicação o citrato de sildenafil também demonstra ser útil no tratamento de hipertensão pulmonar para os quais foi prescrito *off label*. Atualmente é disponível no Brasil um medicamento aprovado e registrado pela ANVISA destinado exclusivamente à esta indicação em paciente adulto, no entanto, o que se observa é que o medicamento é amplamente utilizado em crianças para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, população excluída dos ensaios clínicos.

A falta de uma apresentação farmacêutica destinada à população infantil faz com que o medicamento seja preparado para administração das mais diversas formas sem garantir que a dose prescrita seja adequadamente administrada, ou que o produto se mantém estável após o preparo, além do que são desconhecidos problemas que possam ocorrer futuramente pelo uso do medicamento não aprovado.

Neste contexto, é necessário que este uso esteja inserido dentro de uma pesquisa clínica formal onde o laboratório fabricante esteja participando, e desta forma fecha o ciclo com a produção de uma forma farmacêutica adequada e a aprovação de uso. É possível que estudo deste tipo já esteja sendo realizado e em breve existam resultados satisfatórios para esta indicação.

A TABELA 6 apresenta os 5 medicamentos com maior número de solicitações e as patologias informadas nas justificativas médicas.

TABELA 6 - OS CINCO MEDICAMENTOS MAIS PRESCRITOS PARA FAIXA ETÁRIA DIFERENTE DA RECOMENDADA E AS PATOLOGIAS INFORMADAS NA SOLICITAÇÃO

MEDICAMENTOS	PATOLOGIA DO PACIENTE
Sildenafil	Hipertensão arterial pulmonar
Ácido ursodesoxicólico	Hepatite autoimune, leucemia linfóide aguda, atresia das vias biliares
Rituximabe	Lúpus eritematoso sistêmico grave, linfoma não Hodgkin difuso de grandes células
Dasatinibe	Leucemia mielóide crônica
Olanzapina	Esquizofrenia paranóide, hipotireoidismo congênito e doença celíaca

FONTE: O autor (2009)

Como informado, outro fator limitante envolvido no uso de medicamentos para faixa etária diferente da recomendada deve-se ao fato de não existir no mercado formas farmacêuticas adequadas para a administração em crianças. Normalmente o que se faz é dividir os comprimidos em parte onde se acredita que corresponda a dose prescrita, tritura-se e mistura-se com água para administração. Em algumas situações, por exemplo, farmácias de hospitais que possuem laboratório de farmacotécnica os medicamentos são preparados na forma de soluções. Mesmo quando realizados desta forma, como mostrou um artigo citado na revisão, encontra-se diferenças quando se compara várias farmácias que manipulam (SOUZA *et al.*, 2009). Diante destes fatos, não é possível garantir que a criança receba a quantidade correta que foi prescrita do medicamento, e feito desta forma não se garante que os resultados finais serão sempre reproduzíveis.

Uma dose padronizada para a idade geralmente não está informada na literatura, tendo em vista ser um uso não aprovado. O cálculo que o médico faz normalmente é baseado no peso, no entanto como já referenciado na literatura aspectos como farmacocinética que difere do adulto são deixados de lado, além do desconhecimento de não saber se o medicamento pode interferir no crescimento ou trazer danos futuros ao paciente. É óbvio que o médico usa do bom senso de que se deve levar em conta o riscos e benefícios obtidos no momento da prescrição. Muitos autores apresentam relatos de casos publicados nas revistas científicas mostrando resultados positivos de determinada terapia, mas será que quando são observados resultados negativos, estes também são publicados?

4.2.2 Patologia

Das solicitações que envolvem o uso *off label* de medicamentos, foram analisadas aquelas relacionadas ao uso em patologias diferentes das aprovadas pelo FDA e ANVISA. Como já analisado anteriormente, os medicamentos prescritos para faixa etária diferente da recomendada não entram nesta avaliação, tendo em vista que já foram computados. Estas solicitações estão presentes em 42,96% (61) das prescrições realizadas de forma *off label* de acordo com informações das aprovações do FDA e 43,75% (49) de acordo com informações das aprovações da ANVISA. O GRÁFICO 12 ilustra os dados obtidos:

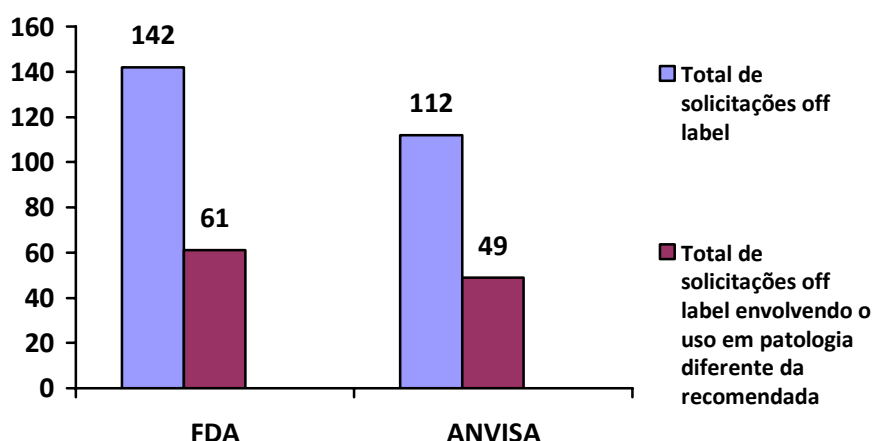


GRÁFICO 12 - NÚMERO TOTAL DE SOLICITAÇÕES *OFF LABEL* COMPARADAS COM N^o DE SOLICITAÇÕES ENVOLVENDO O USO EM PATOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA, LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA

FONTE: O autor (2009)

Esta é a situação que se destaca, tendo em vista que grande parte dos artigos científicos referencia que o uso *off label* é mais frequente em paciente pediátrico, quase não ocorre em adultos. No entanto, pode-se observar grande quantidade de fármacos prescritos para indicações não aprovadas. Trinta e quatro medicamentos diferentes estão envolvidos nas prescrições realizadas para uso em patologia diferente da recomendada como mostra a TABELA 7. O FDA e ANVISA divergem com relação à aprovação de uso de alguns medicamentos como demonstrado na TABELA 7.

TABELA 7 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA PATOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

MEDICAMENTO	PATOLOGIA INFORMADA NA SOLICITAÇÃO	Número de Solicitações em que o uso do medicamento não é aprovado pelo FDA para a patologia informada	Número de Solicitações em que o uso do medicamento não consta na bula aprovada pela ANVISA para o tratamento da patologia informada
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	Hepatite Autoimune	02	02
	Colangite Esclerosante 1ª	02	02
	Fibrose Cística	01	01
	Hepatite Crônica	01	01
	Hepatomegalia	01	01
SILDENAFILA	Esclerodermia	01	01
	Esclerodermia Sistêmica c/ fenômeno de Raynald	01	01
OXCARBAZEPINA	Câncer mamário	01	01
	Transtorno Mental	01	01
	Transtorno bipolar	01	01
RITUXIMABE	Leucemia Linfóide Crônica	01	01
BEVACIZUMABE	Lúpus Eritematoso Sistêmico	01	01
	DMRI Bilateral	01	01
	Astrocitoma Difuso Grau IV	01	01
CLONAZEPAM	Transtorno do déficit de atenção	01	01
	Lúpus Eritematoso Sistêmico	01	01
	Espasticidade secundária à lesão do neurônio superior esquerdo	01	01
	Depressão	01	01
	Transtorno bipolar	01	Aprovado
DEFLAZACORTE	Distrofia Muscular de Duchenne	01	01
	Transplantado renal	01	01
AZATIOPRINA	Fibrose Pulmonar Idiopática	02	02
BOSENTANA	Esclerodermia	02	02
FILGRASTIM	Hepatite crônica C	01	01
	Hepatite C e Cirrose	01	01
	Esclerose múltipla	01	01
IMUNOGLOBULINA HUMANA	Síndrome Anti-Fosfolípide	01	01
	Síndrome de Guillain-Barré	01	Aprovado
METILFENIDATO	Transtorno Global do Desenvolvimento	01	01
	Epilepsia	01	01
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A	Doença degenerativa dos Músculos	02	02
ÁCIDO ASCÓRBICO	Acidúria Glutárica Tipo II	01	01
ALENTUZUMABE	Leucemia prolinfocítica de células T	01	Aprovado
CICLOFOSFAMIDA	Síndrome Neufrótica Grave	01	Aprovado
FITOMENADIONA	Acidúria Glutárica Tipo II	01	01
HIDROCLOROTIAZIDA	Osteoporose Severa	01	01
INFLIXIMABE	Doença de Behcet	01	01
IRINOTECANO	Astrocitoma Difuso Grau IV	01	01
METOTREXATO	Outras espondilopatias inflamatórias especificadas	01	01

Continua

MEDICAMENTO	PATOLOGIA INFORMADA NA SOLICITAÇÃO	Conclusão	
		Número de Solicitações em que o uso do medicamento não é aprovado pelo FDA para a patologia informada	Número de Solicitações em que o uso do medicamento não consta na bula aprovada pela ANVISA para o tratamento da patologia informada
MICOFENOLATO DE MOFETILA	Lúpus Eritematoso Sistêmico	01	01
OCTREOTIDA	Nesidioblastose	01	01
PROPAFENONA	Obstrução das vias respiratórias	01	01
TANSULOSINA	Câncer de Próstata	01	01
TRIFLUOPERAZINA	Transtorno Bipolar	01	01
TRIMETAZIDINA	Neoplasia Maligna da Próstata	01	01
ALFAPEGINTERFERON	Hepatite B	06	Aprovado
FLUDROCORTISONA	Síncope vasovagal	01	01
SULBUTIAMINA	Retinopatia, Polineuropatia, Neuropatia	*Não consta monografia no drugdex	01
EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE PLACENTA HUMANA	Vitiligo	*Não consta monografia no drugdex	Aprovado
PROPATILNITRATO	Dispnéia intensa e Insuficiência coronariana	*Não consta monografia no drugdex	Aprovado
THIMOSINA ALFA	Hepatite B	01	Aprovado
LAMIVUDINA	Hepatite crônica B	Aprovado	01
TOTAL N° SOLICITAÇÕES		61	49

FONTE: O autor (2009)

NOTA: Foram consultados DRUGDEX® e as Bulas dos seguintes laboratórios: NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.; ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA; LABORATÓRIOS PFIZER LTDA; ACTELION PHARMACEUTICALS DO BRASIL LTDA; BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA; ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; HIPOLABOR FARMACÊUTICA LTDA; BAYER S.A; BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.; SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA; GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA; MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA; ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA; BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA; LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA; SCHERING-PLOUGH PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA; CUBANACÁN COMÉRCIO INTERNACIONAL LTDA.; SCICLONE DO BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

* Monografia não disponível no período analisado, janeiro de 2009.

O ácido ursodesoxicólico é o medicamento envolvido em um maior número de solicitações, perfazendo 11,47% com indicação de uso em patologia diferente da recomendada de acordo com aprovação do FDA e 14,29% de acordo com aprovação da ANVISA.

De acordo com informações do Drugdex o ácido ursodesoxicólico tem aprovação de uso para quimiodissolução de pedra biliar, profilaxia de litíase biliar durante rápida perda de peso e profilaxia da cirrose biliar primária sendo o medicamento de escolha para dissolução de pedra de colesterol (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

Com relação ao uso do medicamento na hepatite crônica o Drugdex informa que estudos demonstraram que o tratamento com o ácido ursodesoxicólico reduz as enzimas hepáticas elevadas, no entanto, seu efeito em longo prazo ainda não é conhecido. Acredita-se que pode melhorar ou preservar a função hepática em

pacientes com fibrose cística (observado em um estudo), no entanto, esta indicação ainda não é aprovada. O ácido ursodesoxicólico demonstrou melhora quando utilizado isoladamente ou em combinação com azatioprina e prednisolona em pacientes com colangite esclerosante, aparentando melhora na função hepática e nos níveis de colesterol sérico, porém ainda é necessária confirmação (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

Destaca-se que apesar de ter sido observado vantagem em alguns estudos é justificável a partir destes resultados a realização de investigações complementares para confirmar o uso para estas indicações, podendo desta forma beneficiar vários pacientes ao redor do mundo.

4.2.3 Posologia

Este estudo confirma a presença de prescrição com posologia diferente da recomendada (*off label*) levando em conta aprovação do FDA e ANVISA nas solicitações para fornecimento de medicamentos por ordem judicial realizadas ao CEMEPAR no ano de 2008. Foram excluídas desta avaliação as solicitações envolvendo uso *off label* para faixa etária diferente da recomendada, tendo em vista que se não existe indicação de uso em criança, não existe posologia recomendada e desta forma já foi computada anteriormente. Também foram excluídas aquelas que envolvem uma indicação de uso em patologia diferente da recomendada, tendo em vista que se não existe indicação de uso também não existe posologia adequada para determinada patologia. Excluindo as citadas, foram analisadas aquelas que estavam relacionadas ao uso do medicamento com posologia diferente da recomendada. Estas prescrições estiveram presentes em 26,05% (37) das prescrições realizadas de forma *off label* de acordo com informações das aprovações do FDA e 25,89% (29) de acordo com informações das aprovações da ANVISA. O GRÁFICO 13 fornece informações sobre os dados obtidos.

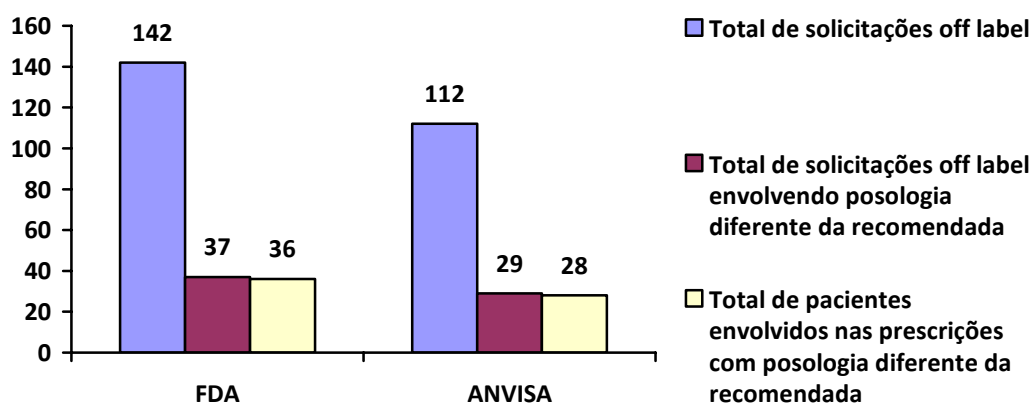


GRÁFICO 13 - NÚMERO DE SOLICITAÇÕES *OFF LABEL*, N^o TOTAL DE SOLICITAÇÕES *OFF LABEL* ENVOLVENDO POSOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA, ASSIM COMO O NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA
 FONTE: O autor (2009)

Encontrou-se um total de 20 medicamentos nas solicitações envolvendo prescrições com posologia diferente da recomendada. A sildenafil é o medicamento mais prescrito com posologia diferente da recomendada, em 35,13% (13) das prescrições para o tratamento da Hipertensão Arterial pulmonar de pacientes adultos, indicação aprovada pelo FDA e ANVISA. De acordo com a literatura e bula do medicamento a dose recomendada para esta indicação em adulto é de 20 mg de sildenafil 3 vezes ao dia (HUTCHISON; SHAHAN, 2009). Na pesquisa observa-se prescrições com posologias diferentes da recomendada como demonstrado na TABELA 8.

No Brasil está disponível à população um medicamento registrado desde 2006 fabricado pela Pfizer cuja apresentação é citrato de sildenafil 20 mg comprimidos, aprovado pela ANVISA para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) em pacientes adultos. Ele promove melhora na capacidade para realização de exercícios e reduz a pressão arterial pulmonar média (HUTCHISON; SHAHAN, 2009).

TABELA 8 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM DOSE/POSOLOGIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

MEDICAMENTO	PATOLOGIA INFORMADA	Dose prescrita	Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pelo FDA / POSOLOGIA aprovada pelo FDA	Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pela ANVISA / POSOLOGIA aprovada pela ANVISA
SILDENAFILA	HAP (Hipertensão arterial pulmonar)	3cpr 25 mg/dia		
	Cardiopatía e Hipertensão severa	3cpr 25 mg/dia		
	Hipertensão pulmonar	3cpr 25 mg/dia		
	Hipertensão Pulmonar Grave	3cpr 25 mg/dia		
	Hipertensão Arterial Pulmonar	2cpr 25 mg/dia		
	Hipertensão Pulmonar Grave	3 cp 50 mg /dia	13	13
	Hipertensão Arterial , Diabetes Mellitus, Insuficiência Arterial Pulmonar	4 cp 50 mg /dia	HAP 20 mg 3X/dia	HAP 20 mg 3 x/dia
	Hipertensão Pulmonar	2 cp 50 mg /dia		
	Hipertensão Arterial Pulmonar Primária	2 cp 50 mg /dia		
	Hipertensão Pulmonar Crônica	-4 cp 5 0mg /dia		
	Hipertensão Pulmonar	1,5 comp/dia		
	Hipertensão Pulmonar	2 cp 50 mg /dia		
Hipertensão Pulmonar	3 cp 50 mg /dia			
ETANERCEPTE	Artrite Psoriásica	1 fr. 25 mg amp/semana	02	02
	Espondilite Anquilosante	1 fr. 25 mg amp/semana	50 mg/semana	50 mg/semana
ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	Hepatite B crônica e	300 mg 1 comp ao dia.	01	0
	Cirrose Biliar Primária -		450 600 mg/dia ou 13 a 15 mg/kg/dia	12-15 mg/Kg /dia
CISTEAMINA	Cistinose	cpr 150 mg 12 cáps ao dia	01 2 g/dia	*Não disponível no Brasil (não licenciado)
DIOSMINA/HESPERIDINA	Retinopatia,	450/50 mg comp revestido- 3 comp/dia	01	01
	Polineuropatia, Neuropatia-		450/50 mg 2 x/dia	450/50 mg 2 x/dia
ERLOTINIBE	Câncer de Fígado e Pulmão-	100 mg 1 comp.ao dia	02 150 mg/dia	02 150 mg/dia Continua

				Continuação
MEDICAMENTO	PATOLOGIA INFORMADA	Dose prescrita	Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pelo FDA / POSOLOGIA aprovada pelo FDA	Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pela ANVISA / aprovada pela ANVISA
GINKO BILOBA	Dispnéia intensa e Insuficiência coronariana -	80 mg 1 cp/dia	01 120-160 mg/dia	01 cpr 2 a 3 vezes/dia
LAMIVUDINA	Hepatite Crônica Tipo B-	cpr 150 mg 1 comp/dia	02 100 mg/dia	02 Não é aprovado no Brasil para a indicação prescrita
LAPATINIBE	Neoplasia de Mama	250 mg comp - 4 comp/dia	01 1250 mg/dia	01 1250 mg/dia
MONTELUCASTE DE SÓDIO	Asma Grave	10 mg/dia	01 5 mg/dia	01 5 mg/dia
NORTRIPTILINA	Depressão	50 mg/dia	01 25 mg 3 a 4 x/ dia	01 50-100 mg
QUETIAPINA	Transtorno Afetivo Bipolar	- cpr 100 mg 1 comp/dia	01 400-800 mg/dia	01 300-600 mg/dia
RITUXIMABE	Artrite Reumatóide	500 mg- 1 amp/semana	01 1000 mg IV seguido de segunda dose de 1000 mg após 2 semanas	01 1000 mg IV segunda dose de 1000 mg após 14 dias
TICLOPIDINA	Neoplasia Maligna da Próstata -	250 mg - 1 comp/dia	01 250 mg duas vezes ao dia	01 250 mg duas vezes ao dia
IMATINIBE	C 16.0 - Neoplasia maligna do estômago, cárdia	3 comp 100 mg/dia	01 400 mg/dia	01 400 mg/dia
LEUPROLIDA	Neoplasia Maligna da Próstata	3,75 mg 1 fr.amp/mês	03 7,5 mg injeção mensal	00 3,75 a 7,5 mg/mês
LIPASE/AMILASE/PROTEASE	Câncer de Pâncreas	4 comp / dia	Monografia não disponível	01 6 cápsulas ao dia
TRAZODONA	Depressão	2 comp de 50 mg/dia	01 150 mg/dia até 400 mg	00 50 a 150 mg até 400 mg Continua

MEDICAMENTO	PATOLOGIA INFORMADA	Dose prescrita	Conclusão	
			Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pelo FDA / POSOLOGIA aprovada pelo FDA	Número de solicitações com POSOLOGIA diferente da aprovada pela ANVISA / POSOLOGIA aprovada pela ANVISA
SUNITINIBE	Câncer de Rim	25 mg 1 cápsula/dia	01	00
			50 mg/dia	25-75 mg/dia
			01	00
				continua conclusão
GOSSERRELINA	Endometriose grau IV	10,8 mg 1 seringa a cada 3 meses	A concentração de 10,8 mg é contraindicada em mulheres	10,8 mg 1 seringa a cada 12 semanas
TOTAL N° Solicitações:			37 *1 Monografia não disponível	29 ** 1 não licenciado

FORTE: O autor (2009)

NOTA: Foram consultados DRUGDEX e as Bulas dos seguintes laboratórios: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA; WYETH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA; ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÉUTICOS LTDA; LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL LTDA; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A.; EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA; GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA; MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA; MERCK SHARP & DOHME FARMACÉUTICA LTDA; ASTRAZENCA DO BRASIL LTDA; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A.; SANOFI-AVENTIS FARMACÉUTICA LTDA; NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.; ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA; ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA; APSEN FARMACÉUTICA S/A; ASTRAZENCA DO BRASIL LTDA.

* Monografia não disponível no período analisado, janeiro de 2009.

** Medicamento não registrado no Brasil no período analisado, janeiro de 2009.

Talvez a falta de informação por parte dos médicos sobre a existência deste medicamento com concentração apropriada para uso em pacientes adultos com HAP e dose já determinada seja a resposta para a grande diversidade de posologias prescritas. Este fato chama bastante atenção pois existem prescrições onde as doses estão acima da recomendada expondo o paciente a um maior risco da ocorrência de reações adversas ou intoxicações, e além disso existem prescrições com doses abaixo da recomendada, podendo fazer com que o paciente não obtenha todos os benefícios do medicamento pelo uso de sub- dose.

Observa-se também a prescrição de um medicamento cisteamina não registrado no Brasil, ou não aprovado ou não licenciado no período analisado. Quando são prescritos medicamentos sem registro, o processo de aquisição pelo

CEMEPAR é mais demorado tendo em vista a necessidade de importação. Todos os outros medicamentos solicitados são registrados na ANVISA.

4.2.4 Frequência de uso

Este estudo confirma a presença de prescrição com frequência de uso diferente da recomendada (*off label*) levando em conta aprovação do FDA e ANVISA nas solicitações para fornecimento de medicamentos por ordem judicial realizadas ao CEMEPAR no ano de 2008. Das 142 prescrições com indicação diferente da recomendada ou *off label* quando comparados com informações do FDA 12 (8,45%) solicitações envolvendo 12 pacientes estavam relacionadas com uma frequência diferente. Quando comparados com informações da ANVISA encontra-se 4 (2,82%) envolvendo 4 pacientes. As solicitações enquadradas nas categorias apresentadas anteriormente foram excluídas desta avaliação tendo em vista já terem sido computadas. O GRÁFICO 14 fornece informações sobre os dados obtidos.

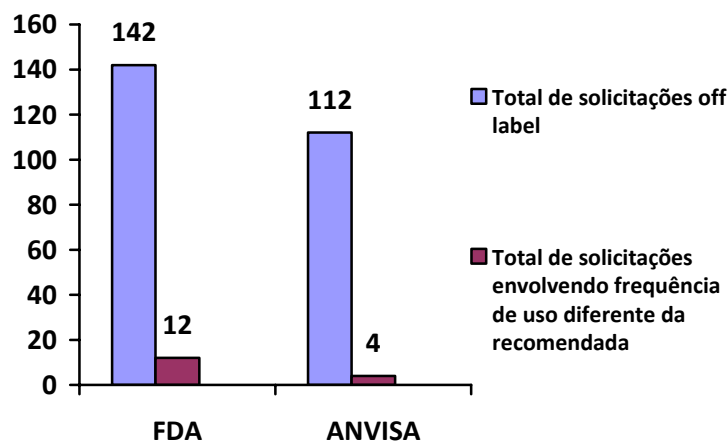


GRÁFICO 14 - NÚMERO DE SOLICITAÇÕES *OFF LABEL*, N^o TOTAL DE SOLICITAÇÕES *OFF LABEL* ENVOLVENDO FREQUÊNCIA DE USO DIFERENTE DA RECOMENDADA, ASSIM COMO O NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS LEVANDO EM CONTA AS INFORMAÇÕES DAS APROVAÇÕES DO FDA E ANVISA
FONTE: O autor (2009)

Totaliza-se 3 medicamentos diferentes envolvidos nas prescrições com frequência de uso diferente da recomendada como mostra a TABELA 9. O número de prescrições que divergem das informações sobre frequência aprovada pelo FDA são 12 e as que diferem das informações sobre frequência aprovada pela ANVISA são em número de 4.

O Infliximabe é o medicamento envolvido em um maior número de prescrições com frequência diferente da recomendada perfazendo 75% das prescrições *off label* frequência de uso, de acordo com aprovação do FDA, e 33,33% das prescrições de acordo com aprovação da ANVISA. Este medicamento está relacionado a uma situação bastante curiosa. Observa-se que as frequências prescritas para a patologia espondilite anquilosante são a dose recomendada a cada 2 semanas e a cada 8 semanas. Levando em conta as informações do Drugdex observa-se que o FDA recomenda seu uso a cada 6 semanas, já a bula do medicamento registrado no Brasil a cada 8 semanas. Parte dos médicos envolvidos nestas solicitações prescreveram o medicamento a cada 8 semanas, estando de acordo com a informação da bula, sendo que no Brasil esta frequência não é *off label*. É difícil entender neste caso porque existe diferente recomendação para a mesma patologia entre aprovações do FDA e ANVISA. Quando a patologia envolvida é psoríase encontram-se informações compatíveis em ambas as fontes, ou seja, mesma recomendação do FDA e ANVISA, porém o médico prescreveu o medicamento com frequência diferente.

4.2.5 Medicamentos com indicação de uso *off label* detectados no CEMEPAR

A TABELA 10 demonstra o total de pacientes que fizeram solicitação de medicamento por ordem judicial em 2008, divididos por RS. Pode-se observar que a maior parte, 27,89% (n=29) dos pacientes são da 2ª RS, que engloba os seguintes municípios: Adrianópolis, Agudos do Sul, Almirante Tamandaré, Araucária, Balsa Nova, Bocaiúva do Sul, Campina Grande do Sul, Campo do Tenente, Campo Largo, Campo Magro, Cêro Azul, Colombo, Contenda, Curitiba, Doutor Ulysses, Fazenda Rio Grande, Itaperuçu, Lapa, Mandirituba, Piên, Pinhais, Piraquara, Quatro Barras,

Quitandinha, Rio Branco do Sul, Rio Negro, São José dos Pinhais, Tijucas do Sul, Tunas do Paraná. Este resultado era esperado tendo em vista maior concentração de habitantes nesta região do estado, tendo em vista a capital do Estado possuir o maior número de habitantes.

TABELA 9 - MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM FREQUÊNCIA DIFERENTE DA RECOMENDADA DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

MEDICAMENTO	PATOLOGIA / FREQUÊNCIA PRESCRITA	Número de Prescrições cuja Frequência difere da aprovada pelo FDA / Frequência aprovada pelo FDA	Número de Prescrições cuja Frequência difere da aprovada pela ANVISA // Frequência aprovada pela ANVISA
	Espondilite Anquilosante / dose prescrita para administração a cada 2 semanas	02 / Dose de manutenção a cada 6 semanas	02 / Dose de manutenção a cada 8 semanas
INFLIXIMABE	Espondilite Anquilosante / dose prescrita para administração a cada 8 semanas	06 / Dose de manutenção a cada 6 semanas	00 / Dose de manutenção a cada 8 semanas
	Psoríase dose prescrita para administração a cada 6 semanas	01 / Dose de manutenção a cada 8 semanas	01 / Dose de manutenção a cada 8 semanas
BEVACIZUMABE	Câncer de colo; 1 fr.amp/21dias	02 / Dose de manutenção a cada 2 semanas	00 / cada 21dias
ETANERCEPTE	Espondiloartropat ia/2 amp de 25 mg / 15 dias	01 /0.8 mg/kg/semana ou 50 mg/semana	01 /50 mg/semana
TOTAL N° Solicitações		12	04

FONTE: O autor (2009)

NOTA: Foram consultados DRUGDEX® e as Bulas dos seguintes laboratórios: MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA; WYETH INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA; PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS S.A.

TABELA 10 – NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS NAS SOLICITAÇÕES EM 2008 POR REGIONAL DE SAÚDE

REGIONAL DE SAÚDE	nºpacientes (<i>Off label</i> de acordo com aprovação do FDA)	nºpacientes (<i>Off label</i> de acordo com aprovação da ANVISA)
1ª RS - PARANAGUÁ	4	3
2ª RS – METROPOLITANA	39	29
3ª RS – PONTA GROSSA	14	12
4ª RS – IRATI	2	2
5ª RS – GUARAPUAVA	7	4
6ª RS – UNIÃO DA VITÓRIA	1	1
7ª RS – PATO BRANCO	2	2
8ª RS – FRANCISCO BELTRÃO	0	0
9ª RS – FOZ DO IGUAÇÚ	4	4
10ª RS – CASCAVEL	8	6
11ª RS – CAMPO MOURÃO	3	3
12ª RS – UMUARAMA	3	3
13ª RS – CIANORTE	2	2
14ª RS – PARANAVAI	6	4
15ª RS – MARINGÁ	7	5
16ª RS – APUCARANA	8	7
17ª RS – LONDRINA	9	9
18ª RS – CORNÉLIO PROCÓPIO	5	5
19ª RS – JACAREZINHO	3	2
20ª RS - TOLEDO	3	1
21ª RS - TELÊMACO BORBA	0	1
22ª RS - IVAIPORÃ	0	0
TOTAL	130	104

FONTE: O autor (2009)

A TABELA 11 apresenta todos os medicamentos relacionados com uso *off label* encontrados nas solicitações de medicamentos realizadas por ordem judicial ao CEMEPAR no ano de 2008 de acordo com informações aprovadas do FDA e

ANVISA. Como apresentado, pode-se observar que 40,63% (n=26) dos diferentes medicamentos (n=64) solicitados fazem parte de algum programa gerenciado pelo CEMEPAR.

No estudos foram identificados 14,81% (n=4) de medicamentos que compõem a lista de “medicamentos básicos”. Eles compõem uma farmácia básica, normalmente de baixo custo unitário e destinados ao tratamento da maior parte das enfermidades que acometem a população brasileira. Estes medicamentos estão descritos na RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) que é o instrumento básico para as ações de planejamento, seleção de medicamentos e de organização da assistência farmacêutica no âmbito do SUS, como auxílio na escolha da melhor terapêutica, disponibilizando medicamentos selecionados nos preceitos técnico-científicos e de acordo com as prioridades de saúde da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). O fornecimento de medicamentos da atenção básica é de responsabilidade da esfera municipal.

No estudo foram identificados 62,96% (n=17) medicamentos pertencentes a lista dos “excepcionais” que são conceituados como aqueles utilizados em doenças raras, geralmente de custo elevado, cuja dispensação atende a casos específicos (BRASIL, 1998). Tendo em vista que os recursos financeiros são limitados, existem critérios adotados para o fornecimento gratuito destes medicamentos à população pelo MS. Para que o medicamento seja liberado o paciente deve ser enquadrado dentro de critérios de diagnóstico pré-estabelecido nos Protocolos de Tratamento do MS, os “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais”, cujo objetivo é criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz”. Além dos critérios de diagnóstico, também estabelece o tratamento preconizado nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação dos resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos, criando mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz, incorporando conceitos e definições atuais de Atenção Farmacêutica (BRASIL, 2002).

TABELA 11 - MEDICAMENTOS RELACIONADOS COM USO OFF LABEL ENCONTRADOS NAS SOLICITAÇÕES DE MEDICAMENTOS REALIZADAS POR ORDEM JUDICIAL AO CEMEPAR NO ANO DE 2008 DE ACORDO COM APROVAÇÃO DO FDA E ANVISA

ATC* 1º nível	MEDICAMENTO	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES off label (FDA)	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES off label (ANVISA)	Faz parte de Programa CEMEPAR/MS
G	Sildenafil	22	22	CEMEPAR
A	Ácido ursodesoxicólico	12	11	CEMEPAR
L	Infliximabe	10	4	Excepcionais
L	Alfapeginterferon alfa-2b	6	0	Excepcionais
L	Bevacizumabe	6	4	
N	Clonazepam	5	4	Básicos
L	Rituximabe	4	4	
L	Etanercepte	3	3	Excepcionais
L	Filgastrim	3	3	Excepcionais
L	Leuprorrelina	3	0	Excepcionais
N	Oxcarbazepina	3	3	
L	Azatioprina	2	2	Excepcionais
L	Erlotinibe	2	2	
C	Bosentana	2	2	
J	Imunoglobulina humana	2	1	Excepcionais
J	Lamivudina	2	3	Estratégicos/ Excepcionais
A	Laronidase	2	2	
N	Metilfenidato	2	2	
N	Olanzapina	2	2	Excepcionais
A	Ácido ascórbico	1	1	
L	Alentuzumabe	1	0	
-	Budesonida (enema)	1	1	
C	Captopril	1	1	Básicos
C	Carvedilol	1	1	
L	Ciclofosfamida	1	0	
A	Cisteamina	1	*	Não licenciado. Medicamento importado.
L	Dasatinibe	1	1	
H	Deflazacort	2	2	
C	Diosmina /hesperidina	1	1	
-	Extrato hidroalcoólico de placenta humana (melagenina)	1	0	
B	Fitomenadiona	1	1	CEMEPAR
H	Fludrocortisona	1	1	Excepcionais
J	Foscarnet	1	1	
N	Ginkgo biloba	1	1	
L	Gosserrelina	1	0	Excepcionais
C	Hidroclorotiazida	1	1	Básicos
A	Idursulfase	1	1	
L	Imatinibe	1	1	
L	Irinotecano	1	1	
L	Lapatinibe	1	1	
A	Lipase/amilase/protease	1	1	Excepcionais
L	Metotrexato	1	1	Excepcionais
L	Micofenolato de mofetila	1	1	Excepcionais
R	Montelucaste de sódio	1	1	
N	Nortriptilina	1	1	Básicos
H	Octreotida	1	1	Excepcionais
L	Paclitaxel	1	1	
C	Propafenona	1	1	
C	Propatilnitrato	1	0	
N	Quetiapina	1	1	Excepcionais
J	Raltegravir	1	1	
N	Risperidona	1	1	Excepcionais
R	Salmeterol, xinafoato / fluticasona, propionato	1	1	
A	Sulbutiamina	1	1	

continua

conclusão				
ATC*	MEDICAMENTO	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES off label (FDA)	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES off label (ANVISA)	Faz parte de Programa CEMEPAR/MS
L	Sunitinibe	1	0	
G	Tansulosina	1	1	
L	Temozolomida	3	1	
L	Thimosina alfa	1	0	
B	Ticlopidina	1	1	
M	Toxina botulínica tipo A	2	2	Excepcionais
N	Trazodona	1	0	
N	Trifluoperazina	1	1	
C	Trimetazidina	1	1	
J	Voriconazol	1	1	
Total		142	112	

FONTE: O autor (2009)

NOTA: * De acordo com a OMS o código ATC: 1º nível- grupo anatômico principal, sistemas ou órgãos onde as substâncias atuam: A (Trato alimentar e metabolismo), B (Sangue e órgãos hematopoéticos), C (Sistema cardiovascular), D (Pele), G (Sistema genito-urinário e hormônios sexuais), H (Hormônios sistêmicos, excluindo-se hormônios sexuais), J (Anti-infecciosos gerais de uso sistêmico), L (Antineoplásicos e imunomoduladores), M (Sistema músculo-esquelético), N (Sistema nervoso), P (Antiparasitários, inseticidas e repelentes), R (Sistema respiratório), S (Órgãos sensoriais), V (vários).

Um medicamento (3,70%), a lamivudina, pertence tanto a lista de medicamentos estratégicos (antirretroviral) como excepcionais. Medicamentos estratégicos são utilizados para o tratamento de um grupo de patologias específicas, contempladas em programas do Ministério da Saúde (MS) com protocolos e regras bem estabelecidas. Esses medicamentos são repassados pelo MS aos Estados ou Municípios, de acordo com previsão de consumo para pacientes previamente cadastrado (PARANÁ, 2008).

Em algumas situações o paciente tentou obter o medicamento pelos caminhos normais, ou seja, solicitando diretamente a RS, mas como foi recusado por não estar enquadrado nos protocolos acabou usando a justiça. A recusa ocorre normalmente pela não padronização do medicamento nos programas do MS ou pelo fato do paciente não estar enquadrado nos protocolos de tratamento, resumindo, não houve indicação de uso para determinada situação. Em outros casos, o paciente entrou direto com processo judicial sem ao menos ter tentado as vias comuns. No desenvolvimento dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas o MS incorpora ao movimento de Medicina Baseada em Evidências e em algumas situações pode-se observar o uso de medicamentos para patologias baseado nas melhores evidências científicas disponíveis. Estes protocolos foram publicados na forma de Portarias, além de existirem também as Deliberações, Resoluções ou Protocolos estaduais. Além disto, estes protocolos definem que o paciente deve assinar um termo de consentimento esclarecido sobre o tratamento a que estará sendo

submetido. Desta forma mesmo que seja instituída uma terapia não aprovada oficialmente pelo órgão regulamentador os pacientes utilizam uma terapia baseada nas melhores evidências disponíveis com tratamento preconizado, dose correta, mecanismos de controle, acompanhamento e a verificação dos resultados, a racionalização da prescrição e o fornecimento dos medicamentos (BRASIL, 2002). Um dos medicamentos (3,70%), a cisteamina, não tem registro no Brasil, foi importado pelo CEMEPAR para atender a demanda.

4.2.6 Classificação ATC

A TABELA 12 apresenta as classes ATC dos medicamentos envolvidos em solicitações *off label* de acordo com informações das aprovações do FDA e ANVISA.

TABELA 12 - CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO *OFF LABEL* SOLICITADOS AO CEMEPAR DE ACORDO COM A CLASSE TERAPÊUTICA E FREQUÊNCIA DAS SOLICITAÇÕES

Classe terapêutica (ATC)	Frequência dos itens de acordo com informações aprovadas pelo FDA	Frequência dos itens de acordo com informações aprovadas pela ANVISA
L - Antineoplásicos e imunomoduladores	38,03% (54)	26,78% (30)
G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais	16,20% (23)	20,53% (23)
A - Aparelho digestivo e metabolismo	20,42% (29)	15,17% (17)
N - Sistema nervoso	12,70% (18)	14,29% (16)
C - Sistema cardiovascular	6,34% (09)	7,14% (08)
J - Anti-infecciosos gerais de uso sistêmico	4,92% (07)	6,25% (07)
H - Hormônios sistêmicos, excluindo-se hormônios sexuais	2,82% (04)	3,60% (04)
M - Sistema músculo esquelético	1,40% (02)	1,78% (02)
R - Sistema respiratório	1,40% (02)	1,78% (02)
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	1,40% (02)	1,78% (02)
Total	n=142	n=112

FONTE: O autor (2009)

Classificando os medicamentos solicitados de acordo com o código ATC e relacionando os tipos pleiteados e os grupos principais da classificação, observa-se que a classe terapêutica mais solicitada foi a dos antineoplásicos e imunomoduladores estando presente em 38,03% das solicitações de medicamentos com indicação de uso *off label* de acordo com o FDA e em 26,78% das solicitações de medicamentos com indicação de uso *off label* de acordo com a ANVISA.

Os antineoplásicos, medicamentos destinados à oncologia, fazem parte de programa de medicamentos sob responsabilidade do gestor federal. O câncer pode ser tratado nos hospitais gerais credenciados pelos gestores locais e habilitados pelo MS como Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). O CEMEPAR não gerencia a aquisição e distribuição de medicamentos destinados à oncologia, porém alguns destes medicamentos fazem parte dos medicamentos excepcionais definidos por protocolos pré estabelecidos (PARANÁ, 2008). O fornecimento destes medicamentos através das demandas judiciais pelo CEMEPAR em casos que não se enquadram nos previstos em protocolos, retira recursos destinados principalmente a atenção de média complexidade revertendo para terapias que apresentam programas próprios ou terapias ainda sem comprovação científicas (VIEIRA, ZUCCHI, 2007).

5 CONCLUSÃO

O uso *off label* de medicamentos é uma realidade mundial como observado nos vários artigos descritos, também presente nos processos judiciais encaminhados ao CEMEPAR para fornecimento de medicamento envolvendo pacientes pediátricos e adultos. Foram analisadas todas as 934 solicitações de medicamentos que deram entrada no CEMEPAR em 2008 e 15,20% possuíam indicação diferente da recomendada ou *off label* quando comparados com informações de aprovações do FDA e 12% com informações de aprovações da ANVISA. Destaca-se a prescrição realizada para uma patologia não aprovada que esteve presente em 41,73% e 43,36% de acordo com FDA e ANVISA respectivamente. Um total de 64 diferentes fármacos então envolvidos nas solicitações com indicação não aprovada sendo que 40,63% fazem parte de algum programa gerenciado pelo CEMEPAR. A classe encontrada com maior frequência é a dos antineoplásicos e imunomoduladores presente em 38,03% das solicitações de acordo com o FDA e em 26,78% de acordo com a ANVISA. Somente um medicamento não estava registrado na ANVISA sendo necessário sua importação. A região do Estado responsável pelo maior número de solicitações realizadas de forma *off label* foi a região metropolitana de Curitiba.

Com relação à entrevista realizada com farmacêuticos, do total de 138, 72% eram formados em Universidade particular, 68,11% possuíam pós graduação; 50,72 tinham menos de 5 anos de formado e 50% atuavam em período inferior a 5 anos em farmácia comunitária. Com relação a notificação de RAM, 45,65% relatam ter conhecimento de como é feita, entretanto 90,58% nunca fizeram. Com relação a fontes de informação sobre medicamentos o DEF foi citado por 66,67% dos profissionais. Farmacêuticos que atuam em farmácias comunitárias do Estado do Paraná tiveram contato com prescrições realizadas de forma *off label* para patologia, faixa etária, posologia e via de administração e de acordo com os relatos, as condutas foram diversas, e nem sempre adequadas. A dificuldade de contatar o prescritor para confirmação de receituário foi apontada como o principal problema enfrentado por este profissional. A falta de conduta correta pode ser agravada pela falta de fontes de informações adequadas para consultar as monografias dos

fármacos. Um dilema ético existe no momento da dispensação quando o Farmacêutico, que é o responsável pela supervisão da prescrição, reconhece que está frente à prescrição com indicação terapêutica diferente da recomendada. Dispensar um medicamento fora das recomendações aprovadas, mesmo que confirmado pelo médico gera uma corresponsabilidade, questão ética bastante polêmica que deve ser discutida pelos órgãos capazes de legislar.

É possível que muitas das situações encontradas possam ser justificadas pela gravidade do caso, falta de resposta à terapia convencional e falta de opção terapêutica. É importante que prescritores estejam atentos e conscientes não se deixando levar por propagandas de laboratórios ou estudos mal elaborados.

REFERÊNCIAS

ANGELL, M. **A Verdade Sobre os Laboratórios Farmacêuticos**. Tradução de: Waldéa Barcellos. 3. ed. Rio de Janeiro: Record, 2008.

ANSANI, N.; SIRIO, C.; SMITHERMAN, T.; FEDUTES-HENDERSON, B.; SKLEDAR, S. WEBER, R.J. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. **Am J Med Qual**, United States, v. 21, n.4, p. 255-261, jul/aug. 2006.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR., L.V. **Farmacotécnica**. Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos. 6ª Ed. São Paulo, 2000.

ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos. Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos – 2005a**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. **Farmacovigilância - Projeto Farmácia Notificadora – 2005b**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/notificadoras/noticias.htm>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. **Farmacovigilância - Projeto Hospital Sentinela – 2005c**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/index.htm>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. **Registro de Medicamentos – 2005d**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/consultores.htm>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. **Alerta Federal Farmacovigilância. Hepatite Fulminante Associada ao Uso de Flutamida em Mulheres - 2004**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2004/federal_7_04.htm>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. **Bulário Eletrônico. Bula do Voltaren® injetável**. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26188-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26188-1-0].PDF)> Acesso em: 10/12/2009.

ARRAIS, P.S.D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1478-1479, set./out. 2002.

AUBY, P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective. **Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health**. United Kingdom, v. 2, n. 38, p.1-7, dec. 2008.

BALDWIN, D.S.; KOSKY, N. Off-label prescribing in psychiatric practice. **Advances in Psychiatric Treatment**, v. 13, n. 6, p. 414-422, nov. 2007.

BAPTISTA, T.W. F.; MACHADO, C.V.; LIMA, L.D. Responsabilidade do Estado e direito à saúde no Brasil: um balanço da atuação dos Poderes. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 829-839, maio/jun. 2009.

BARROSO, L.R. Da falta de efetividade à judicialização excessiva: direito à saúde, fornecimento gratuito de medicamentos e parâmetros para a atuação judicial. **Revista Interesse Público**, Belo Horizonte, n. 46, p. 31-61, nov./dez. 2007. Disponível em: <<http://www.conjur.com.br/dl/estudobarroso.pdf>>. Acesso em: 20/01/09.

BÉRA, A.P.J.; BÉRA, F.; LECA, E. A. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. **Eur J Clin Pharmacol**, Germany, v. 61, n. 3, p. 231-236, may 2005.

BERMAN, A. F.; MELNICK, D. Off-Label Promotion, On-Target Sales. **PLoS Medicine**, United States, v. 5, n. 10, p. 1432-1435, Oct. 2008.

BORGES, D.C.L. **Uma Análise das Ações Judiciais para o Fornecimento de Medicamentos no Âmbito do SUS: o Caso do Estado do Rio de Janeiro no ano de 2005**. 117 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/ ENSP, Rio de Janeiro, 2007.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constitui%C3%A7ao.htm Acesso em: 20/01/2009.

_____. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília,

DF, 19 dez. 1973. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 06/02/2009.

_____. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 set. 1976. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 20 set. 1990. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. CNS - Conselho Nacional de Saúde. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 out. 1996. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997 CNS - Conselho Nacional de Saúde. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 23 set. 1997. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1505&word=>>>. Acesso em: 06/06/2008.

_____. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos, cuja íntegra consta do anexo desta Portaria. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 06/02/2009.

_____. RESOLUÇÃO - RDC Nº 102, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2000. Aprova o Regulamento sobre propagandas, mensagens publicitárias e promocionais e outras práticas cujo objeto seja a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos de produção nacional ou importados, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 01 dez. 2000. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 06/02/2009.

_____. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais**. Ministério da Saúde Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Brasília, Ministério da Saúde, 2002.

_____. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 out. 2007. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 18/06/2009.

_____. Resolução - RE Nº 1255, DE 25 DE ABRIL DE 2008. Determina, como medida cautelar de interesse sanitário, a suspensão e recolhimento, em todo território nacional, da propaganda intitulada "Schering-Plough divulga os resultados globais do estudo IDEAL, primeiro grande estudo comparativo entre esquemas de tratamento com as alfapeginterferona", bem como de todas as outras propagandas do medicamento Pegintron, da empresa Schering-Plough Produtos Farmacêuticos LTDA., CNPJ nº 07.845.173/0001-50, que apresentem posologia não compatível com a registrada junto à ANVISA, bem como que apresentem comparações que não estejam embasadas em estudos publicados e acessíveis em sua íntegra para avaliação de prescritores e dispensadores. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**; Poder Executivo. Brasília, DF, 28 abr. 2008. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 05/05/2009.

_____. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**; Brasília, DF, 10 fev. 2009. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 18/06/2009.

CAIADO, M. A. S. **Garantia De Efetividade do princípio da dignidade da pessoa humana na entrega ao consumo de novos produtos farmacêuticos**. 231 f. Dissertação (Mestrado em Direito) – Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2005.

CARLINI, E. A; NOTO, A. R; NAPPO, S. A; SANCHEZ, Z. V. D. M; FRANCO, V. L. S; SILVA L. C. F; SANTOS, V. E. ; ALVES, D. C. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **J. bras. Psiquiatr**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 2, p. 97-100, jan. 2009.

CARVALHO, P. R. A.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. T.; MARTINBIANCHO, J.; TROTTA, E. A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, n. 5, p. 397-402, set./out. 2003.

CHALUMEAU, M; TRÉLUYER, M; SALANAVE, B; ASSATHIANY, R; CHÉRON, G; CROCHENOT. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. **Arch Dis Child**, England, v. 83, p. 502-505, 2000.

CHOONARA, I. Paediatric pharmacovigilance. **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**. England, v. 7, n. 2, p. 50-53, jul. 2006.

COLLUCCI, C. Folha On-line 03/09/09. **Laboratório Pfizer paga multa recorde nos EUA**. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u618946.shtml>. Acesso em: 04/09/2009.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 357 de 20 de abril de 2001. **Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia**. Disponível em <http://www.cff.org.br/Legisla%E7%E3o/Resolu%E7%F5es/pdf%B4s/resolu%e7%f5es/res357.pdf>. Acesso em: 23/01/09.

COSTA, P. **Justiça beneficia classe média se manda estado fornecer remédio**. Disponível em: <http://www.conjur.com.br/2008-fev-03>. Acesso em: 03/07/09.

CURTISS, F.R; FAIRMAN, K.A. Contradictory Actions on *Off-label* Use of Prescription Drugs? The FDA and CMS Versus the U.S. Justice Department. **Journal of Managed Care Pharmacy**. United States, v. 15, n. 2, p. 161-165, March 2009.

DA COSTA, P. Q; REY, L. C; COELHO, H. L. L. Lack of Drug Preparations for Use in Children in Brasil. **J.Pediatr**, Rio de Janeiro. v. 85, n. 3, p. 229-235, mar. 2009.

DA COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 57-66, jan./mar. 2009.

DAUKES, S. E; HELMS, P. J; TAYLOR M. W; MCLAY, J. S. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. **Br J Clin Pharmacol**. v. 60, n. 2 , p.145-149, aug. 2005.

DOOLEY, A. Off-Label Drug Use. **Medicine & Health**. v. 90, n. 2, p.63-65, 2007.

DRESSER, R.; FRADER, J. Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. **J Law Med Ethics**, Boston, v. 37, n. 3, p. 476-486, 2009.

DUARTE, D. Medicamentos para Crianças. A realidade actual na União Europeia. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**. Lisboa, v. 3, n. 1, p. 9-18, Jun. 2006.

DUARTE, D; FONSECA, H. Melhores medicamentos em Pediatria. **Acta Pediatr Port**, Lisboa, v. 39, n. 1 , p. 17-22, jan/fev. 2008.

DUNNE, J. The European Regulation on medicines for paediatric use. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 8, n. 2, p. 177-183, jun. 2007.

EMA. European Medicines Agency. **Better medicines for children 2009**. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/leaflet.pdf>
Acesso em: 08/10/2009.

EMED, L. S. **PARECER Nº 2044/2009 CRM-PR**. Disponível em:
<http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRM/PR/pareceres/2009/2044_2009.htm
>. Acesso em: 26/10/2009.

FIGUERAS, A; NAPCHAN, B.M; MENDES, G.B. **Farmacovigilância Ação na Reação**. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2002.

FOIS, A. R.; MEWES, B. T.; MCLACHLAN, A. J. Compounded medicines and “off label” prescribing. A case for more guidance. **Australian Family Phisician**, Melbourne, v. 38, n. 1/2, p. 16-20, jan/feb. 2009.

FRANÇA FILHO, J. B.; CORRER C. J.; ROSSIGNOLI, P.; MELCHORS, A. C.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS; F.; PONTAROLO, R. Perfil dos farmacêuticos e farmácias em Santa Catarina: indicadores de estrutura e processo. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 44; n. 1, p. 105-113, **jan./mar.** 2008.

Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Informação Científica e Tecnológica. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento**. Brasil, 2007. Disponível em:
<http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=8> Acesso em: 15/01/10.

GANDINI, J. A. D.; BARIONE, S. F.; SOUZA, A. E. **A judicialização do direito à saúde: a obtenção de atendimento médico, medicamentos e insumos terapêuticos por via judicial : critérios e experiências** Academia Brasileira de Direito, São Paulo, 2008. Disponível em:

<[http://bdjur.stj.gov.br/jspui/bitstream/2011/16694/1/A_Judicializa%
_do_Direito_%c3%a0_Sa%
_do_Direito_%c3%a0_Sa%
_do_Direito_%c3%a0_Sa%](http://bdjur.stj.gov.br/jspui/bitstream/2011/16694/1/A_Judicializa%c3%a7%a3o_do_Direito_%c3%a0_Sa%c3%bade.pdf)>. Acesso em: 20/01/2009.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J. R.; GRAUDINS, L. V.; WARD, R. L.; CAMPBELL, T. J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **The Medical Journal of Australia**. Austrália, v. 185, n. 10, p. 544-547, nov. 2006.

GAZARIAN, M. **Off label use of medicines in the paediatric population: recommendations for assessing appropriateness** . Sydney 7 may 2007. 25 p. Disponível em: <<http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/WHOofflabel.pdf>>. Acesso em: 02/12/2008.

GIGLIO, N. D; MALOZOWSKI, S. Prescripciones fuera de prospecto. **Arch. Argent. Pediatr**. Buenos Aires, v. 102, n. 2, p. 121-124, 2004.

GIL, A. C. **Como elaborar projeto de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GILLICK, M. R. Controlling Off-label Medication Use. **Annals of Internal Medicine**. United States, v. 150, n. 5, p. 344-347, mar. 2009.

GÓIS, F. **Um Remédio Suspeito**. CorreioWeb, Brasília. Entrevista. Disponível em: <www2.correioweb.com.br/cw/EDICAO_20030917>. Acesso em: 20/02/09.

GOLDIM, J. R. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 27, n. 1, p. 66-73, 2007.

GONÇALVES, S. A; MELO, G; TOKARSKI, M. H. L; BARBOSA-BRANCO, A. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n. 11, p. 33-39, fev. 2002.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **Journal of clinical Pharmacology**, United States, v. 54, p. 665-670, dec. 2002.

HUTCHISON, T. A.; SHAHAN, D. R. DRUGDEX System. **MICROMEDEX**, Inc. Greenwood Village. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS>. Acesso em: dez.2008/jan.2009.

IVAMA, A.M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M.S.; OLIVEIRA, N.V.B.V.; JARAMILLO, N.M.; RECH, N. **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica**: proposta. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.

JACOBSON, P. D.; PARMET, W. E. A New Era of Unapproved Drugs. **JAMA**, United States, v. 297, n. 2, p. 205-208, jan. 2007.

JAIN, S. S.; BAVDEKAR, S. B.; GOGTAY, N. J.; SADAWARTE, P. A. Off-Label Drug Use in Children. **Indian J Pediatr**, Mumbai, v. 75, n 11, p. 1133-1136, nov. 2008.

JONG, G. W.; VULTO, A. G.; DE HOOG, M.; SCHIMMEL, K. J. M; TIBBOEL, D.; VAN DER ANKER, J. N. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. **Pediatric**, United States, v.108, p. 1089-1093, nov. 2001.

JONG, G. W. T.; ELAND, I. A.; STURKENBOOM, M. C. J. M.; VAN DEN ANKER, J. N.; STRICKER, B. H. C. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. **Eur Respir J**, Switzerland, v. 23, n. 2, p. 310-313, 2004.

KAIRUZ, T. E; GARGIULO, D.; BUNT, C.; GARG, S. Quality, Safety and Efficacy in the 'Off-Label' Use of Medicines. **Current Drug Safety**, United Arab Emirates, v. 2, n. 1, p. 89-95, jan. 2007.

KIMLAND, E.; BERGMAN, U.; LINDEMALM, S.; BÖTTIGER, Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. **Eur J Pediatr**, v. 166, n. 6, p. 527-532, jun. 2007.

LEITE, S. N.; MAFRA, A. C. **Que Direito? Trajetórias e Percepções dos Usuários no Processo de Acesso a Medicamentos por Mandados Judiciais em Santa Catarina.** Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=2155>. Acesso em: 05/06/2009.

LENK, C; KOCH, P.; ZAPPEL, H.; WIESEMANN, C. Off-label, off-limits? Parental awareness and attitudes towards off-label use in paediatrics. **Eur J Pediatr**. v. 168, n. 3, mar. 2009.

LEVÊQUE, D. Off-label use of anticancer drugs. **The Lancet Oncology**, v. 9, n. 11, p. 1102-1107, nov 2008.

LINDELL-OSUAGWU, L.; KORHONEN, M. J.; TANNINEN, M.; NAARANLAHTI, T.; KOKKI, H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. **J Clin Pharm Ther.** v. 34, n. 3, p. 277-287, jun. 2009.

MACK, A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. **Journal of Managed Care Pharmacy**, United States v. 9, n. 6, p. 559-567, nov/dec 2003.

MAGALHÃES, M. S. M; CARVALHO, W. S. Reações Adversas a Medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar.** 1.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 125-145.

MAID, G.; GUERCHICOFF, M.; FALCONI, M., ARENAZA, D. P. Written Consent to Use the Drug in Children: The Problem of Off-Label Drugs. **Current Pharmaceutical Design**, Netherlands, v. 14, n. 8, p. 776-781, mar. 2008.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; SERPA, C. G; CASTRO, O; SANTOS, O. M. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais** 2003. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/0080.pdf>>. Acesso em: 03/08/2009.

MARTINDALE. **The Extra Pharmacopoeia.** Royal Pharmaceutical Society. London, 31ª ed., 1996.

MARTINDALE: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em . 12 ou 09.

MEDSCAPE DRUGINFO. Disponível em <<http://www.medscape.com>>. Acesso em 23 jan. 09.

McEVOY, G. K. (Ed). **AHFS Drug Information.** Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2008.

MCINTYRE, J.; CONNOY, S.; AVERY, A.; CORNS, H.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child**, England, v. 83, n. 6, p. 498-501, dec. 2000.

MCLAY, J. S.; TANAKA, M.; EKINS-DAUKES, S.; HELMS, P. J. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. **Arch Dis Child**, v. 91, n. 7, p. 584-587, jan. 2006.

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

_____. Medicamentos não aprovados para crianças em prescrições de 332 pacientes pediátricos hospitalizados. **Brasília Médica**, Brasília, v. 39, n. 1/ 4, p. 35-41, 2002.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 475-485, out./dez. 2006.

MESSEDER, A. M.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 21, n. 2, p. 525-534, Mar./Abr. 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Notícias do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais** 29/10/09. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISE77B47C8ITEMID5E540074DDFC4A4E8BC9619A83575CBDPTBRIE.htm>>. Acesso em: 07/11/2009.

_____. Formulário terapêutico nacional 2008. Brasília : Ministério da Saúde, 2008a. 897 p.

_____. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008b.

MOSSMAN, D. Why off-label isn't off base. **OBG Management**, v. 21, n. 3, mar. 2009.

NEHEMY, M. B. Degeneração macular relacionada à idade: novas perspectivas. **Arq. Bras. Oftalmol**, São Paulo, v. 69, n. 6, p. 955-958, nov./dec. 2006.

NIGHTINGALE, S. L. Off-Label Use of Prescription Drugs. **American Family Physicians**, Washington , v. 68, n. 3, p. 498-504, aug. 2003.

OLIVEIRA, G. G. A Food and Drug Administration (FDA) como Modelo de Vigilância Sanitária de Medicamentos. In: SILVA, P. **Farmacologia**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.1256-1258.

ONU. ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **Declaração dos Direitos Humanos**. Nações Unidas no Brasil, 1948. Disponível em: <http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitoshumanos.php>. Acesso em: 20/01/2009.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **A importância da Farmacovigilância. Monitorização da Segurança dos Medicamentos**. Organização Panamericana de Saúde, Brasília, 2005, p. 01-46.

OSUAGWU, L. L.; KORHONEN, M. J.; SAANO, S.; TANNINEN, M. H.; NAARANLAHTI, T.; KOKKI, H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, p. 277–287, jan. 2009.

PAGE, C. Regulamentação do Uso das Drogas. In: _____. **Farmacologia Integrada**. 2ª ed. Barueri SP: Manole, 2004. p. 83-88.

PARANÁ. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO PARANÁ. **Manual de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde 2008**. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/cemepar/assistencia_farmaceutica_sesa.pdf f> Acesso em:19/08/08.

PEREIRA, J. R.; SANTOS, R. I.; NASCIMENTO JUNIOR, J. M.; SCHENKEL, E. P. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/cienciaesaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=1320>. Acesso em: 10/10/2008.

PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 1, p. 88-95, jan/fev. 2003.

PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos Manipulados em Pediatria. Estado Actual e Perspectivas Futuras. **Arq. Med.**, Porto, v. 22, n. 2/3, p. 75-84, 2008.

PSATY, B. M.; RAY, W. FDA Guidance on Off-Label Promotion and the State of the Literature From Sponsors. **JAMA**, Chicago, v. 299, n. 16, p. 1949-1951, apr. 2008.

RADLEY, D.C.; FINKELSTEIN, S.N.; STAFFORD, R.S. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. **Arch Intern Med**. Chicago, v. 166, n. 9, p. 1021-1026, may 2006.

ROBERTS, R; RODRIGUEZ, W; MURPHY, D; CRESCENZI, T. Pediatric Drug Labeling. Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. **JAMA**, Chicago, v. 290, n. 7, p. 905-911, aug. 2003.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública** , Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 241, abr./jun. 1998 .

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 4, n. 4, p. 341-349, out./dez. 2004.

SANTOS, D. B.; CLAVENNA, A.; BONATI, M.; COELHO, H. L. L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 11, p. 1111–1118, aug. 2008.

SANTOS, L. dos. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário**. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SEGATTO, C. Supremo vai decidir se o Estado deve assegurar remédios caros para todos. **Revista Época**, nº 574 maio 2009. Disponível em: <www.revistaepoca.globo.com>. Acesso em: 30/06/2009.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: Bases Históricas, Conceituais e Operacionais. In: GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas**. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. p. 109-123.

SHIRKEY, H. Editorial Comment: Therapeutic Orphans. **Pediatrics**, United States, v. 104, n. 3, p. 583-584, sept. 1999.

SOBRAVIME – SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS. **O que é uso racional de medicamentos**. São Paulo: Sobravime, 2001.

SOUZA, A. H. A.; CABRAL, L. M.; HUF, G. Current practices on the use of sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension in Brazilian hospitals. **BMC Research Notes**, v. 30, n. 2, 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-2-30.pdf>>. Acesso em: 22/03/2009.

SOX, H. C. Evaluating Off-label Uses of Anticancer: Time for a Change. **Annals of Internal Medicine**, United States, v. 150, n. 5, p. 353-354, mar. 2009.

SPIELMANS, G. I. The promotion of olanzapine in primary care: An examination of internal industry documents. **Social Science & Medicine**, v. 69, n. 1, p. 14–20, May 2009.

STAFFORD, R. S. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 358, n. 14, p. 1427-1429, apr. 2008.

STEPHENSON, T. The medicines for children agenda in the UK. **Br J Clin Pharmacol.**, England, v. 61, n. 6, p. 716–719, jun. 2006.

STEWART, D.; ROUF, A.; SNAITH, A.; ELLIOTT, K.; HELMS, P. J.; MCLAY, J. S. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. **Br J Clin Pharmacol.**, England, v. 64, n. 1, p. 90-95, jul. 2007.

STONE, K. J.; VIERA, A. J.; PARMAN, C. L. Off-Label Applications for SSRIs. **American Family Physician**, United States, v. 68, n. 3, p. 498-504, aug. 2003.

STURKENBOOM, M. C. J. M.; VERHAMME, K. M. C.; NICOLOSI, A.; MURRAY, M. L.; NEUBERT, A.; CAUDRI, D.; PICELLI, G.; SEN, E.F; GIAQUINTO, C.; CANTARUTTI, L.; BAIARDI, P.; FELISI, M.G; CECI, A.; WONG, I.C.K. Drug use in children: cohort study in three European countries. **BMJ**, England, v. 337, p. 1338-1341, nov. 2008.

TABARROK, A. From off-label prescribing towards a new FDA. **Medical Hypotheses**, v. 72, p. 11-13, 2009.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA CONVENTION. USP DI: Drug Information for the Healthcare Professional. Greenwood Village: Thomson Micromedex, 23. ed, v.1, 2003.

Tribunal Internacional de Nuremberg. **Código de Nuremberg 1947**. Disponível em: <<http://www.cometica.ufpr.br/Nuremberg.htm>>. Acesso em: 02/02/2009.

TURNER, S.; GIL, A. M.; NUNN, A. J.; HEWITT, B.; CHOONARA, I. Uso of “off-label” and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, v. 347, p. 549-550, 1996.

TURNER, S; LONGWORTH, A; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **British Medical Journal**, England, v. 316, p. 343-345, jan. 1998.

UFARM. Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. [Mensagem de Informação]. Mensagem recebida por <crisspaula@onda.com.br> em: 21/08/2006.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 214-222, 2007.

WANNMACHER, L. **A ética do medicamento: múltiplos cenários**. Brasília, v. 4, n. 8, 2007. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/LAYOUT_FIM_V4N08_JULHO_2007_ETICA_MEDICAMENTOS.pdf>. Acesso em: 15/07/2008.

WHO – World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children. **World Health Organization**, p. 61, 2007.

_____. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. **Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC code) 2009**. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>>. Acesso em: 09/10/09.

WILKES, M.; JOHNS, M. Informed Consent and Shared Decision-Making: A Requirement to Disclose to Patients *off-label* Prescriptions . **PLOS Medicine**, United States, v. 5, n. 11, p. 1553-1556, nov. 2008.

ZUBIOLI, A. **A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária**. Brasília: Ethosfarma Cidade Gráfica, 2001.

APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DVFAC/CEMEPAR

**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS
DVFAC/CEMEPAR**

Solicitação de medicamento n^o:

1: Data da entrada do processo: ____/____/2008.

2. Sexo do paciente envolvido na solicitação de medicamento: M F

3. Faixa etária do paciente envolvido na solicitação:

0 a 5 anos 6 a 10 anos 11 a 15 15 a 18 mais de 18 anos

4. Existe informações sobre a patologia do paciente?

Sim Não

5. Se sim, qual a patologia? _____

6. Consta CID (Código Internacional de doenças) na solicitação:

Sim Não

Se sim, qual o CID: _____

7. Qual o medicamento relacionado ao uso *off label* que consta na solicitação:

8. O uso *off label* observado é porque o medicamento foi prescrito com:

Indicação diferente da recomendada

Dose diferente da recomendada

Faixa etária diferente da recomendada

Frequência diferente da recomendada

9. O medicamento faz parte de programa do Ministério da Saúde?

Sim , Qual: _____ Não

10. A qual regional de saúde pertence o paciente? _____

11. O medicamento envolvido na prescrição *off label* possui registro no MS?

Sim Não

**APÊNDICE 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS FARMACÊUTICOS DE
FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS FARMACÊUTICOS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA

PARTE 1 (FARMACÊUTICO nº _____)

1. Sexo: M F
2. Instituição em que se formou:
 pública privada
3. Tem pós graduação:
 Sim Não
- Se sim, em que: _____
4. Tem quanto tempo de formado?
 0 a 5 anos 6 a 10 anos 11 a 15 mais de 15 anos
5. Quanto tempo atua em Farmácia Comunitária?
 0 a 5 anos 6 a 10 anos 11 a 15 mais de 15 anos
6. Bibliografia disponível para consulta na farmácia:

-
7. Possui Computador na farmácia com acesso à internet?
 Sim Não
8. Existe algum site específico onde busca informações sobre medicamentos?
 Sim Não
- Se sim, qual o site: _____
9. Você sabe o que é Atenção Farmacêutica?
 Sim Não
- Você faz Atenção Farmacêutica?
 Sim Não
- Se não, Porque não faz? _____
- Gostaria de fazer?
 Sim Não
10. Você sabe como fazer uma notificação de eventos adversos?
 Sim Não
11. Já fez uma notificação de eventos adversos?
 Sim Não

PARTE 2

12. Você já recebeu uma receita de medicamento prescrito para uma indicação de uso diferente daquela que consta na bula?
 Sim Não
13. Qual sua conduta caso receba uma receita de medicamento para uma indicação de uso diferente da que consta em bula?
 dispensa o medicamento
 liga para o médico para confirmar
 não dispensa
 outro. Qual? _____
14. Você já recebeu alguma receita de um medicamento com dose ou frequência de uso diferentes da que consta em bula?
 Sim Não
15. Qual sua conduta caso receba alguma receita de um medicamento com dose ou frequência de uso diferentes da que consta em bula?
 dispensa o medicamento
 liga para o médico para confirmar

não dispensa
 outro. Qual? _____

16. Você já recebeu alguma receita destinada à paciente em faixa etária diferente da recomendada em bula, por exemplo, receita para criança onde constava na bula do medicamento ser recomendado somente para adulto?

Sim Não

17. Qual sua conduta caso receba receita para paciente em faixa etária diferente da recomendada em bula?

dispensa o medicamento
 liga para o médico para confirmar
 não dispensa
 outro. Qual? _____

18. Você já recebeu alguma receita onde o médico prescreveu um medicamento para ser administrado por uma via diferente da recomendada em bula?

Sim Não

19. Qual sua conduta caso receba uma receita onde o médico prescreveu um medicamento para ser administrado por uma via diferente da recomendada em bula?

dispensa o medicamento
 liga para o médico para confirmar
 não dispensa
 outro. Qual? _____

20. Você sabe o que é uso "off label"?

Sim Não

Onde aprendeu o que significa? _____

Obs: caso queira exemplificar alguma situação que tenha ocorrido use o verso.

APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você, farmacêutico responsável técnico, ou substituto, por farmácia de dispensação localizada no estado do Paraná está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “*Conhecimentos e Condutas do Farmacêutico frente ao Uso off label de Medicamentos*”. É através das pesquisas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo da mesma é Identificar conhecimentos e condutas do farmacêutico no momento do recebimento de uma prescrição de uso *off label* de medicamentos, com base na coleta de informações frente a alguns casos expostos, além de perguntas básicas sobre o perfil do profissional.

c) Caso você participe da pesquisa, será necessário participar somente de um encontro, com duração aproximada de 20 minutos, para responder o questionário (instrumento de avaliação).

d) O desenvolvimento da pesquisa se dará através de instrumento de avaliação qualitativa. As respostas obtidas serão mantidas sob CONFIDENCIALIDADE e serão utilizadas apenas para a realização desta investigação. Sua participação é voluntária não lhe gerando nenhum tipo de benefício financeiro ou custo. Este termo está elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com o paciente e a outra deverá ser entregue ao pesquisador.

e) A pesquisadora Cristiane da Silva Paula, farmacêutica, tel (41) xxxx-xxxx que poderá ser contatada das 9 às 17 horas de segunda a sexta-feira (Universidade Federal do Paraná – Campus Jardim Botânico) é a responsável pelo projeto e poderá esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.

f) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos pesquisadores que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **confidencialidade** seja mantida, isto é, seu nome jamais aparecerá em qualquer divulgação dos resultados da pesquisa.

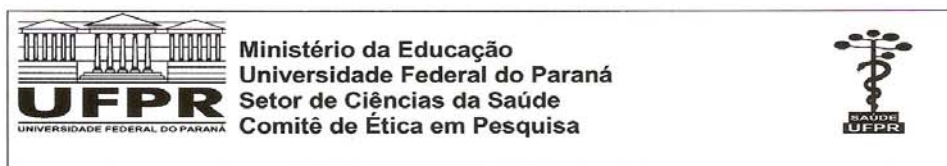
h) Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Ficaram claros para mim seu conteúdo, o procedimento a ser realizado, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanente, assim como também que minha participação é isenta de despesas e de benefícios de qualquer natureza. Assim, declaro que CONCORDO VOLUNTARIAMENTE em participar deste estudo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste participante no presente estudo.

Local: _____ Data: ____ / ____ / ____

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Participante

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA UFPR



Curitiba, 27 de agosto de 2008.

Ilmo (a) Sr. (a)
Cristiane da Silva Paula

Nesta

Prezado (a) Pesquisador (a),

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**Conhecimentos e condutas do farmacêutico frente ao uso off-label de medicamentos**”, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução CNS 196/96, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em reunião realizada no dia 27 de agosto de 2008.

Registro **CEP/SD**: 602.139.08.08

CAAE: 2490.0.000.091-08

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do relatório final ou parcial: 27/02/2009.

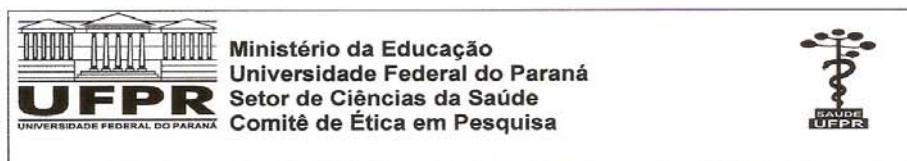
Atenciosamente

Profa. Dra. Liliana Maria Labronici
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Profª Dra. Liliana Maria Labronici
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - SD/UFPR

Rua Padre Camargo, 280 – Alto da Glória – Curitiba-Pr. – CEP: 80060-240
 Fone/fax: 41-360-7259 – e-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO 2 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFPR DA EMENDA DO PROJETO



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa

Curitiba, 22 de abril de 2009.

Ilmo (a) Sr. (a)
Cristiane da Silva Paula

Nesta

Prezado (a) Pesquisador (a),

Comunicamos que a emenda do projeto de pesquisa intitulado **“Conhecimentos e condutas do farmacêutico frente ao uso off-label de medicamentos”**, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução CNS 196/96, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, em reunião realizada no dia 22 de abril de 2009.

Registro **CEP/SD**: 602.139.08.08

CAAE: 2490.0.000.091-08

Conforme a Resolução CNS 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do relatório final ou parcial: 22/10/2009.

Atenciosamente

Prof. Dra. Liliansa Maria Labronici
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Prof. Dra. Liliansa Maria Labronici
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa - SD/UFPR

Rua Padre Camargo, 280 – Alto da Glória – Curitiba-Pr. – CEP: 80060-240
Fone/fax: 41-360-7259 – e-mail: cometica.saude@ufpr.br

ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA SESA – PR



Curitiba, 26 de Março de 2009.

Ilmo. (a) Senhor (a),
Cristiane da Silva Paula

Nesta

Prezado (a) Pesquisador (a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná/Hospital do Trabalhador analisou na sessão do dia **26 de Março de 2009** o processo Nº. **072/09**, referente ao projeto de pesquisa: **Conhecimentos e Condutas do Farmacêutico Frente ao Uso do Off Label de Medicamentos**", tendo como pesquisador (a) responsável **Cristiane da Silva Paula**.

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**.

O mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Solicita-se ao pesquisador o envio a este CEP de relatórios sobre o andamento da pesquisa bem com o envio de relatório final.


Dr. Adonis Nasr

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos - SESA/HT