

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**FREQUÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* E NÃO  
LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO  
DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL**  
**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Marcele Giacomini Gonçalves

**PORTO ALEGRE-RS**

**2014**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**FREQUÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* E NÃO  
LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO  
DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL**  
**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Dissertação apresentada por

Marcele Giacomini Gonçalves para a obtenção do

GRAU DE MESTRE em Assistência Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dr. Isabela Heineck

**PORTO ALEGRE-RS**

**2014**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 15/08/2014 pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profa. Dra. Maria Isabel Fischer

Centro Universitário Metodista

Prof. Dra. Tania Alves Amador

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### **CIP - Catalogação na Publicação**

Giacomin Gonçalves, Marcele

FREQUÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS OFF LABEL E NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL / Marcele Giacomin Gonçalves. -- 2014. 71 f.

Orientadora: Isabela Heineck.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Off label. 2. Prescrição. 3. Pediatria. 4. Medicamentos. I. Heineck, Isabela , orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prefeitura Municipal de Viamão por permitir este avanço em minha vida profissional, em especial, a Secretária Municipal de Saúde, Sandra Sperotto, as farmacêuticas Luciana Acosta Margoni e Monica de Souza e as auxiliares de farmácia Katlen Morgana Alves e Aline Cardoso.

À minha orientadora Isabela Heineck, pela paciência, carinho e exemplo de profissionalismo e dedicação;

Aos colegas de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Mariana Kliemann Marchioro, Rodrigo Silveira Pinto, Isabel Heizmann Griebeller e Vanessa Gomes, pela parceria e apoio;

As amigas, colegas e irmãs Camila Tomaz Telles, Tatiana Von Diemen e Paula Teixeira Pinto pelo estímulo constante e paciência;

Aos colegas e ao Diretor do Ambulatório de Infectologia de Sapucaia do Sul, Luiz Volmir Fagundes da Silva, pelo apoio e por permitir meu afastamento do trabalho para obtenção dos créditos obrigatórios necessários à conclusão do mestrado;

À minha família, em especial meus pais e meu irmão, minha eterna gratidão.



## **ABREVIATURAS**

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**ATC** - Anatomical Therapeutic Chemical Classification

**CAPS**- Centros de Atenção Psicossocial

**ESF**- Estratégia Saúde da Família

**FDA**- Food and Drug Administration

**IBGE**- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**LMEC**- Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças

**MS**- Ministério da Saúde

**OMS**- Organização Mundial de Saúde

**PDUFA V**- Prescription Drug User Fee Act V

**REMUME**- Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

**RENAME**- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

**SBPT**- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

**SUS**- Sistema Único de Saúde

**UBS**- Unidade Básica de Saúde

**UR**- Unidade de Referência



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	19
2.1 Objetivos gerais.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	23
<b>2.1 FARMACOLOGIA NA PEDIATRIA</b> .....	23
3.1.1 Diferenças entre população pediátrica e adulta.....	23
<b>3.2 PESQUISA CLÍNICA NA PEDIATRIA</b> .....	24
<b>3.3 MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA</b> .....	25
3.3.1 Lista de Medicamentos Essenciais.....	25
3.3.2 Uso de medicamentos <i>off label</i> e não licenciados.....	;26
<b>4. MÉTODO</b> .....	31
4.1 Delineamento e local de pesquisa.....	31
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	32
4.3 Aspectos éticos.....	32
4.4 Coleta de dados.....	32
4.5 Organização dos dados .....	33
<b>5. RESULTADOS</b> .....	37
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	45
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	53
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	57
<b>9. ANEXOS</b> .....	65
<b>ANEXO I</b> – Aprovação do Comitê de Ética UFRGS.....	65
<b>ANEXO II</b> - Autorização da Secretária Municipal I.....	67
<b>ANEXO III</b> - Autorização da Secretária Municipal II.....	68
<b>ANEXO IV</b> - Tabela de Dados para Registro Mensal por Unidade de saúde.....	69
<b>ANEXO V</b> .-Organização dos dados na planilha do excel.....	70
<b>ANEXO VI</b> - Comprovante de submissão do artigo.....	71



## RESUMO

**Objetivos:** Determinar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria na Atenção Primária à Saúde do município de Viamão, no Rio Grande do Sul.

**Método:** Estudo descritivo, analisando prescrições de 323 pacientes emitidas de Agosto a Dezembro de 2012 em duas unidades de atenção primária do Sistema Público de Saúde do município de Viamão, no Rio Grande do Sul.

**Resultados:** Durante o período estudado obteve-se a prescrição de 731 medicamentos e houve frequência de 31,7% de medicamentos prescritos *off label*, especialmente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente). O principal tipo de prescrição *off-label* foi dose (38,8%), seguida de idade (31,5%) e de frequência de administração (29,3%). Com relação à prescrição *off label* de dose, foi mais frequente a sobredose 93,3% do que a subdose 6,7%. Não foram encontradas prescrições de medicamentos não licenciados.

**Discussão e Conclusão:** As dificuldades relacionadas às pesquisas com crianças propiciam a prescrição de medicamentos *off label*, prática que, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com características peculiares como a pediátrica. O estudo mostrou que esta prática é comum na Atenção Primária a Saúde em uma cidade do Rio Grande do Sul, a exemplo de pesquisas em cidades europeias. Este é o primeiro estudo que analisa a frequência de prescrição de medicamentos *off label* no âmbito ambulatorial do Sistema Único de Saúde no país e espera-se que possa contribuir para a busca de alternativas que promovam o uso racional de medicamentos na pediatria.

**Palavras-chave:** *off label*, pediatria, SUS, prescrições



## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the frequency of prescriptions for off label and unlicensed medicines for pediatrics at Viamão Primary Health Care in Rio Grande do Sul.

**Method:** Descriptive study analyzing prescriptions of 323 patients, issued from August to December 2012, in two primary care units of Viamão Public Health System in Rio Grande do Sul.

**Results:** During the study period 731 prescription drugs were observed. Off label frequency was 31.7%, especially antihistamines and anti-asthmatic prescriptions (32.3% and 31.5%, respectively). The main type of off-label prescribing was dose (38.8%), followed by age (31.5%) and frequency of administration (29.3%). Regarding the prescription off label of dose, was more frequent overdose (93.3%) than underdose (6.7%). No prescriptions for unlicensed medicines were found.

**Discussion and Conclusion:** The difficulties related to research with children favor prescription drugs off label, a practice that is not illegal, but may produce adverse effects in a population with unique characteristics such as pediatric. The study showed that this practice is common in Primary Health Care in a city in Rio Grande do Sul, as it is in Europe, as reported by other researches. This is the first study that analyzes the frequency of off-label prescribing of drugs in outpatient under the National Health System in Brazil and it is expected to be able to contribute to the search for alternatives that promote rational drug use in pediatrics.

**Keywords:** off label, Pediatric, prescriptions



## **1. INTRODUÇÃO**



Considerando-se a carência de medicamentos para uso em crianças, especialmente aquelas menores de 2 anos, a prescrição de medicamentos *off label* se tornou uma prática rotineira tanto no âmbito hospitalar quanto ambulatorial, acarretando dúvidas aos prescritores e dispensadores com relação ao benefício para o paciente pediátrico (DA COSTA et al, 2009; FUCHS et al, 2010).

O termo *off label* se refere a medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula ou compêndios oficiais, relativamente à dose, indicação, faixa etária, intervalo de administração ou forma de administração (ANVISA, 2005). A prescrição *off label* não é ilegal, não é necessariamente incorreta e está contemplada em vários protocolos pediátricos. Não é comum, no entanto, ter referência em prontuário ou na própria prescrição de que esses medicamentos estão sendo recomendados como *off label*. A qualidade da terapia medicamentosa não está necessariamente relacionada ao status de licenciamento do medicamento. Entretanto, vários fatores clínicos, éticos e de segurança deveriam ser considerados. A decisão sobre este tipo de prescrição deve ser avaliada de acordo com a indicação clínica, alternativas terapêuticas e análise de risco-benefício. Além disso, é necessário que se tenha o consentimento do paciente ou responsável, tendo o cuidado de evitar a exposição de crianças a riscos desnecessários (SILVA et al, 2014; LANGEROVÁ et al, 2014 ).

Com relação ao conceito de medicamento não licenciado, alguns autores consideram que se refere àqueles que não apresentam registro no órgão de vigilância, a preparações extemporâneas ou a ingredientes químicos não farmacológico utilizado com objetivo terapêutico (MCYNTRE, 2000; PANDOLFINI, 2005;MÜHLBAUER, 2009; LASS, 2011). Ferreira et. al. (2012) amplia o conceito de não licenciado para àqueles com registro, mas contraindicados para crianças.

Existem estudos que caracterizam a extensão da prescrição *off label* em hospitais no Brasil, mas pouco se sabe da prescrição ambulatorial no âmbito da Atenção Primária do SUS (DOS SANTOS et al, 2012; SANTOS et. al, 2008). Desta forma, este estudo tem por objetivo determinar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria na Atenção Primária à Saúde do município de Viamão.



## **2. OBJETIVOS**



## 2.1 Objetivo geral:

Determinar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria na Atenção Primária à Saúde do município de Viamão, Rio Grande do Sul.

## 2.2 Objetivos específicos:

- Determinar a extensão de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria.
- Identificar os principais fármacos prescritos *off label*;
- Identificar tipos mais frequentes de prescrição *off label*: dose, idade, frequência de administração e forma de administração.



## **1. REVISÃO DA LITERATURA**



### 3.1 FARMACOLOGIA NA PEDIATRIA

#### 3.1.1 Diferenças entre população pediátrica e adulta.

A população pediátrica representa um espectro de diferentes fisiologias, não podendo ser tratada como pequenos adultos. Mudanças substanciais na composição e proporção do corpo acompanham o crescimento e desenvolvimento. As mudanças relacionadas ao desenvolvimento e crescimento influenciam a eficácia, toxicidade e o regime de dose dos medicamentos nesta população (WHO, 2007; FUCHS et al, 2010).

A proporção de água diminui de 80% no recém nascido para 60 % aos cinco meses de idade. A porcentagem de gordura corporal dobra dos 4 para os 5 meses. Este processo continua até o segundo ano de vida quando a massa proteica aumenta com a redução compensatória na gordura como consequência do aumento da atividade motora. O tamanho dos rins e fígado, relativamente ao peso corporal, muda durante o crescimento e desenvolvimento. Ambos os órgãos atingem o máximo peso relativo durante o primeiro e segundo ano de vida, período no qual a capacidade para metabolização de medicamentos é maior (WHO, 2007).

Além disso, a área superficial relativa à massa corporal é maior em lactentes e crianças menores do que em crianças maiores e adultos. Além das mudanças na composição e proporção, ocorrem outras mudanças específicas no funcionamento dos órgãos que afetam as características farmacocinéticas dos medicamentos nas diferentes etapas (WHO, 2007):

- Trato gastrointestinal e absorção oral: Mudanças no trato gastrointestinal, em especial alterações na acidez gástrica, no esvaziamento gástrico, na área de superfície intestinal, na metabolização intestinal, nas enzimas de metabolização intestinal, na secreção de bile e lipases, entre outros, afetam a absorção oral dos fármacos.

- Distribuição dos fármacos: Recém-nascidos têm muito mais volume extracelular que qualquer outra população pediátrica ou adultos. Como os medicamentos são distribuídos no volume extracelular e lipídico, essas mudanças afetam a distribuição dos fármacos nos vários compartimentos corporais. A distribuição de medicamentos em recém-nascidos pode ser maior já que as proteínas de ligação plasmática são menores que no adulto, resultando em maior quantidade de fármaco livre; além disso, a barreira hematoencefálica é funcionalmente incompleta.

- Eliminação de fármacos e a função renal e hepática: O clearance total de muitos medicamentos é primariamente dependente do metabolismo hepático, seguido pela excreção de metabólitos pelo fígado e rins. Existem diferenças significativas na capacidade de eliminação de neonatos, lactentes e crianças. Em geral quanto mais prematura a criança, menor é a capacidade de metabolização hepática e capacidade de excreção renal. A maturação de várias funções hepáticas e renais ocorre com algumas variações durante o primeiro ano de vida. Em crianças menores, a capacidade de eliminação renal e hepática para muitos medicamentos é superior a do adulto, o que faz com que sejam necessárias doses maiores (WHO, 2007).

Além das diferenças quantitativas na disposição dos fármacos, existem várias diferenças qualitativas no caminho metabólico de lactentes e crianças. Embora grande parte das mudanças farmacocinéticas seja conhecida, informações acerca das mudanças farmacodinâmicas (ação e toxicidade de fármacos) são limitadas. Os alvos farmacológicos, como os receptores, transportadores e canais, certamente também estão sujeitos ao processo de desenvolvimento, assim como as enzimas metabolizadoras (SANTOS, 2009; WHO, 2007; FUCHS et al, 2010).

### **3.2 PESQUISA CLÍNICA NA PEDIATRIA**

A dificuldade na análise de desfechos adequados para as pesquisas com a população pediátrica, as questões éticas e econômicas envolvidas na busca de medicamentos de uso pediátrico desestimularam durante anos as pesquisas clínicas com crianças, diminuindo as opções terapêuticas e dificultando a prescrição adequada (SINHA et al, 2008).

Diante deste cenário, iniciativas mundiais para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos exclusivos para a pediatria começaram a surgir. Os Estados Unidos são pioneiros na criação de uma lei de estímulo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos pediátricos desde a década de 90, com incentivos financeiros e extensão do período de patente, culminando com *Pediatric Research Equity Act* e *Best Pharmaceuticals for Children Act* de 2007. A partir de janeiro de 2007 entrou em vigor na União Européia legislação semelhante à americana que obriga as companhias farmacêuticas a enviar uma investigação pediátrica ou um plano de desenvolvimento assim que os estudos farmacocinéticos em adultos tenham terminado (AUBY, 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou em 2007 uma lista de medicamentos essenciais para crianças e uma campanha, cujo slogan: *Make Medicines Child Size* chama atenção para os medicamentos pediátricos (DA COSTA et al, 2009).

Em 2012 o congresso americano reautorizou, fortaleceu e tornou permanente o *Pediatric Research Equity Act* e o *Best Pharmaceuticals for Children Act* através do FDA *Safety and Innovation Act* também conhecido como *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA V) (MILNE et. al, 2014). A iniciativa americana iniciada em 2007 resultou em mais de 500 mudanças nas bulas dos medicamentos, mas, apesar dos avanços, o uso *off label* é ainda uma questão complexa e prevalente em crianças com menos de dois anos de idade (COMMITTEE ON DRUGS, 2014). Uma revisão recente encontrou que desde 1998 somente 5% das alterações na bula dos medicamentos no *Food and Drug Administration* envolvia recém-nascidos. Existem várias dificuldades com este tipo de pesquisa: (1) recém-nascidos representam um pequeno mercado e podem apresentar doenças raras, o que aumenta a complexidade da pesquisa; (2) podem desenvolver problemas tardios que são difíceis de mensurar ou relacionar com o efeito do medicamento; (3) animais de laboratório prematuros são raros; (4) os desfechos são difíceis de mensurar assim como podem aparecer muito tempo depois (MILNE et al, 2014).

Assim como houve grandes avanços no tratamento de crianças com câncer e HIV, graças a participação de organizações como *The Children's Oncology Group* e *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials*, há perspectivas de mais pesquisas com neonatos, especialmente devido as exigências impostas pelo PDUFA V relativas a medicamentos para esta população (MILNE et al, 2014)

### **3.3 MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA**

#### **3.3.1 Lista de Medicamentos Essenciais**

Desde 2007 a OMS publica a Lista dos Medicamentos Essenciais para crianças (LMEC), já em sua quarta edição (2013), que serve como modelo para que os países criem as suas próprias listas. A elaboração da LMEC foi conduzida para preencher uma lacuna existente por 40 anos, já que a lista geral de medicamentos essenciais da OMS não contemplava suficientemente as necessidades de tratamento de crianças (COELHO et al., 2013; WHO 2013).

A oferta de medicamentos pediátricos para atenção primária no Sistema Único de Saúde (SUS) se baseia na Relação Nacional de Medicamentos Essencial (RENAME) revisada periodicamente com base nas prioridades nacionais de saúde, tendo em conta eficácia terapêutica, segurança, comodidade e custo. Os medicamentos essenciais são definidos pela Organização Mundial de Saúde como aqueles que servem para satisfazer as necessidades de atenção à saúde da maioria da população (BRASIL, 2010).

Comparação entre a LMEC da OMS 2011 e a RENAME 2012 mostrou que, dos 261 medicamentos listados na LMEC, 30,3% não estão presentes na RENAME, 11,1% estão na RENAME, mas sem qualquer formulação pediátrica, e 32,3% estão presentes em algumas, mas não todas as formulações listadas na LMEC. Faltam formulações úteis específicas para cuidado neonatal, trato respiratório e sistema nervoso central, anti-infecciosos, entre outros grupos. Alguns desses produtos são encontrados no mercado farmacêutico brasileiro, porém não existem em unidades públicas. (COELHO et al., 2013)

### 3.3.2 Uso de medicamentos *off label* e não licenciados

A utilização de medicamentos *off label* e não licenciados no âmbito hospitalar é alta e bem documentada na literatura, inclusive no Brasil (SANTOS, 2009; LOUREIRO et al, 2013;.CARVALHO et al, 2012; FERREIRA et al., 2012). Pesquisa realizada em Hospital Universitário de Porto Alegre mostrou que aproximadamente 12% das prescrições analisadas apresentaram medicamentos não licenciados e 39% apresentaram, no mínimo, um item *off label*, especialmente em relação a indicação e idade ( SANTOS, 2009).

A literatura relata que medicamentos *off label* e não licenciados são mais extensivamente usados na neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90%. (FERREIRA et al., 2012)

Essa prática pode, entretanto, acarretar riscos como falta de eficácia, efeitos adversos inesperados e até a morte. Há evidências de risco aumentado de efeitos adversos relacionados ao uso *off label* e esta é a maior preocupação relatada por pediatras. (SILVA et al, 2014; RIBEIRO et al, 2013; SAULLO et al, 2013; FERREIRA et al, 2012; MCLAY et al, 2006, SANTOS, 2008)

Estudos de prevalência de prescrição de medicamentos de uso *off label* e não licenciados no âmbito ambulatorial em países europeus são numerosos e mostram variações de um país para outro (9,01% a 50% *off label*). (SILVA et al, 2014; LANGEROVÁ et al, 2014).

Na região da Calábria, Itália, 40% dos médicos entrevistados revelaram que costumam prescrever medicamentos *off label*, especialmente pela idade e para tratar problemas respiratórios (SAULLO, et al, 2013).

Em pesquisa realizada com os 673 médicos da Associação Espanhola de Pediatria, quase metade, independente de seu âmbito de atuação (atenção primária ou secundária), afirmou ter prescrito fármacos *off label* alguma vez. (PÉREZ et al, 2013)

Estudo realizado na Suécia mostra que 90% dos pediatras participantes da pesquisa estava familiarizado com o conceito de uso *off label*. (MCLAY et al, 2006)

Na Itália e na Espanha, existem leis específicas que autorizam a prescrição *off label* em situações especiais desde que existam evidências de uso, que o paciente ou responsável assine um termo de consentimento e o prescritor registre e justifique o uso no prontuário( lei Italiana nº 84/1998 e Decreto real Espanhol1015/2009).

No Brasil e nos EUA os órgãos de vigilância sanitária de produtos (ANVISA e FDA, respectivamente) não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição *off label* para além das ações educativas. A indicação de uso na liberação do medicamento para comercialização é o determinante para segurança e eficácia mínimas, mas não representa fator restritivo prático, não eximindo os profissionais de ações legais por responsabilidade Civil. As ações públicas para restringir o uso *off label* são mais frequentes no controle à divulgação e incentivo desse tipo de uso à comunidade médica. O uso *off label* parte de uma avaliação de risco-benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura. A legislação brasileira ainda carece de maior observação e posterior desenvolvimento neste tema. (NOBRE, 2013).



## 4. MÉTODO



#### 4.1 Delineamento e local de pesquisa

A investigação caracteriza-se como uma análise descritiva e foi realizada em duas Unidades Básicas de Saúde, Estratégia Saúde da Família (ESF) Itapuã e Unidade de Referência (UR) Lomba do Sabão na cidade de Viamão. Viamão é uma cidade da região metropolitana localizada a 20,6 Km da capital Porto Alegre, com uma área de 1.494,26 km<sup>2</sup> e 239.384 habitantes, de acordo com o Censo Demográfico do IBGE (2010) (Prefeitura Municipal de Viamão).

A escolha da cidade de Viamão se deu em decorrência da vinculação profissional da pesquisadora, que no período do levantamento exercia a atividade de farmacêutica na central de medicamentos municipal.

Segundo o DATASUS, Viamão possui 13 Unidades Básicas de Saúde (UBS), sendo duas destas Unidades de Referência (UR), e 5 Unidades Estratégia Saúde da Família, além de 4 Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e um Pronto Atendimento. Existe dispensário de medicamentos em 3 ESFs e em 7 UBS, além da farmácia de dispensação de medicamentos psicotrópicos, especiais e antirretrovirais (Datusus, Prefeitura Municipal de Viamão).

O Centro de Informação em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Viamão registrou 3759 consultas pediátricas na atenção primária a saúde do município no período de análise, aproximadamente 752 atendimentos pediátricos mensais.

A dispensação dos medicamentos é feita através de sistema informatizado somente nas Unidades Centro e São Lucas, as demais Unidades fazem o controle da dispensação através da retenção da cópia da receita e carimbo na primeira via, que fica com o paciente. (Manual de Dispensação Viamão). Os dispensários não contam com farmacêutico, mas com auxiliares de farmácia. Existem farmacêuticos na Central de Medicamentos, Farmácia de Medicamentos Especiais e Vigilância Sanitária.

As unidades Itapuã e Lomba do Sabão foram selecionadas, pois contam com pediatra e dispensário no mesmo local. A primeira funciona em sistema misto (atendimento pela Estratégia Saúde da Família e como Unidade Básica) e conta

com uma pediatra; e a segunda funciona como uma Unidade Básica de Referência do Município e conta com duas pediatras.

#### 4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas cópias das prescrições de pacientes com idade entre 0 a 12 anos atendidos pelos pediatras das respectivas Unidades de Saúde, no período de Agosto de 2012 a Dezembro de 2012.

Foram excluídas prescrições de pacientes cujo prontuário ou ficha de atendimento não estava vinculado à unidade de saúde analisada. Além disso, foram excluídas prescrições que se originavam de prontuários incompletos em relação às variáveis de interesse ou não encontrados no momento da coleta.

#### 4.3 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (parecer nº 214.535-ANEXO I). O estudo utilizou dados registrados na rotina assistencial e não agregou riscos ou constrangimentos aos pacientes. Após submissão e aprovação do Comitê de Ética, a aquisição dos dados foi autorizada pela Secretária Municipal de Saúde (ANEXOS II E III).

#### 4.4 Coleta de Dados

Como rotina, os dispensários retêm as cópias das prescrições aviadas diariamente, devolvendo para o paciente a primeira via com carimbo da unidade, descrição do que foi dispensado e data. As cópias retidas ficam armazenadas na Unidade onde foi dispensado o medicamento. Todas as receitas do período de Agosto a Dezembro de 2012 foram captadas e analisadas pela pesquisadora, observando nome do paciente, data da prescrição e os itens prescritos. Os dados da prescrição eram coletados em uma tabela específica (ANEXO IV) e completados com as informações do prontuário ou ficha de atendimento. A partir da data da consulta e nome do paciente, foi feita a pesquisa dos prontuários ou das fichas de atendimento. Na Unidade ESF Itapuã, os pacientes possuem um número referente à família, dificultando o acesso aos prontuários, o que foi solucionado com a busca dos dados nas fichas de atendimento arquivadas por data, onde consta o peso e data de nascimento das crianças. Na UR Lomba do Sabão, cada paciente tem um número de prontuário. Como as prescrições estavam quase que em sua totalidade somente com o primeiro nome do paciente, foi necessário acessar a agenda das médicas a fim de localizar o dia da consulta e os pacientes agendados, que

normalmente vêm acompanhados do número de prontuário. Foram coletadas variáveis de interesse relacionadas com o paciente (idade, sexo e peso) e relacionadas com as prescrições (total de itens, medicamentos prescritos, apresentações, forma farmacêutica, via de administração, frequência de administração e dose).

#### 4.5 Organização dos Dados

Os pacientes localizados através das prescrições foram divididos em 4 grupos de acordo com a idade: Lactentes (0-2 anos), Pré-escolares (>2-7 anos), Escolares (>7-10 anos) e Adolescentes (>10-12 anos). Os medicamentos prescritos foram classificados de acordo com o Bulário Eletrônico da ANVISA e, na falta de informações neste site, na bula fornecida pelo fabricante em três categorias:

**De acordo com a especificação:** idade, dose, frequência de administração e forma de administração de acordo com o especificado na bula;

**Off label:** medicamento prescrito para idade diferente da recomendada, doses prescritas maiores ou menores do que as indicadas, frequência de administração diferentes da recomendada e forma de administração discordante da indicada (ANVISA, 2005).

**Não licenciados para crianças:** medicamentos para os quais não há informação ou é contraindicado em crianças (Ferreira, 2012). Registro e bula só contemplam uso adulto.

Para possibilitar a análise por classes terapêuticas os medicamentos foram classificados de acordo com a *ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)*

Os dados foram organizados em planilha do Microsoft Office Excel 2007 da seguinte maneira (anexo V):

- Tabela com variáveis dos pacientes: idade, sexo e peso;
- Tabela relacionando o paciente aos medicamentos para ele prescritos.

As informações das tabelas foram analisadas no programa informatizado SPSS 18.0. Foi utilizada estatística descritiva com frequências absolutas, médias e desvio padrão.



## **5. RESULTADOS**



Um total de 997 receitas médicas foi retido nos dois dispensários durante o período de estudos. Foram excluídas as receitas de pacientes cujos prontuários não fossem pertencentes à unidade dispensadora, totalizando prescrições relativas a 705. Os prontuários de 326 pacientes foram localizados, 62,3% dos pacientes pertenciam a ESF Itapuã e os outros 37,7% à UR Lomba do Sabão. Houve prevalência do sexo masculino (56,4%) e lactentes (43,3%). O número de medicamentos prescritos por paciente variou de 1 a 8 com uma média de 2,24 ( $\pm$  1,4). Características da população estudada, dos atendimentos, média de medicamentos prescritos e porcentagem de medicamentos pertencentes à Relação de Medicamentos Essenciais do Município (REMUME) são apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1. Características da população estudada, dos atendimentos e das prescrições realizadas.**

**POPULAÇÃO ESTUDADA**

<b>Idade - n (%)</b>	
Lactentes (0 - 2 anos)	141 (43,3%)
Pré-escolares (>2 – 7anos)	103(31,6%)
Escolares (>7-10 anos)	55(16,9%)
Adolescente (>10-12 anos)	27(8,3%)
<b>Gênero - n (%)</b>	
Masculino	184 (56,4%)
Feminino	142(43,6%)

**ATENDIMENTOS**

<b>Unidade de atendimento - n (%)</b>	
Itapuã	203(62,3%)
Lomba do Sabão	123(37,7%)
<b>Mês de atendimento - n (%)</b>	
Agosto	84(25,8%)
Setembro	61(18,7%)
Outubro	118(36,2%)
Novembro	35(10,7%)
Dezembro	28(8,6%)

**PRESCRIÇÕES**

<b>Média de Medicamentos prescritos</b>	
Lactentes (0 - 2 anos)	2,06 (DP 1,1)
Pré-escolares (>2 – 7anos)	2,39 (DP 1,6)
Escolares (>7-10 anos)	2,40 (DP 1,4)
Adolescente (>10-12 anos)	2,33 (DP 1,5)
<b>Medicamentos pertencentes à lista municipal – n (%)</b>	697 (95,4%)

Foram prescritos 39 princípios ativos diferentes (30 isolados e 9 combinações) em diferentes apresentações. Os medicamentos com maior frequência de prescrição foram: paracetamol (11,8%), soro fisiológico nasal (11,1%), loratadina (10,3%), amoxicilina (8,3%), prednisolona (8,2%) e salbutamol spray oral (7,3%). A tabela 2 descreve as frequências de prescrição por classe terapêutica.

**Tabela 2. Classes terapêuticas dos medicamentos prescritos e frequência de prescrição.**

<b>Grupo ATC</b>	<b>Classe</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Frequencia de prescrição</b>
N02	analgésicos, antitérmicos	paracetamol, dipirona, Ibuprofeno*	(121) 16,6%
R03	fármacos utilizados nas doenças respiratórias	beclometasona, cromoglicato , fenoterol, salbutamol, budesonida	(113) 15,5%
R01	preparações nasais	budesonida, cloreto de sódio, beclometasona	(109) 14,9%
R06	anti-histamínicos de uso sistêmico	loratadina, dexclorfeniramina, bronfeniramina	(89) 12,2%
J01	antimicrobianos de uso sistêmico	amoxicilina, cefalexina, sulfametoxazol+trimetoprima, metronidazol	(75) 10,3%
H02	corticosteroide de uso sistêmico	prednisolona, prednisona	(72) 9,9%
P02	antiparasitários, antihelmínticos	albendazol, ivermectina, mebendazol	(32) 4,4%
A03	fármacos utilizados nas desordens gastrintestinais	metoclopramida, bromoprida, dimeticona	(29) 4,0%
B03	antianêmicos	sulfato ferroso	(21) 2,9%
D07	corticosteroide de uso	dexametasona, desonida	(18) 2,5%

	tópico		
D01	antifúngico de uso tópico	miconazol	(11) 1,5%
A011	vitaminas	vitamina A+D	(10) 1,4%
D06	antimicrobianos para uso tópico	neomicina+ bacitracina	(8) 1,1%
S02	fármacos de uso otológico	neomocina +polimixina+ hidrocortisona, borato de 8-Hidroxiquinolina trolamina	(6) 0,8%
A01	preparações estomatológicas	nistatina	(5) 0,7%
P03	ectoparasiticidas/esca bicidas	permetrina	(4) 0,6%
A07	antidiarréicos,agentes antimicrobianos	sais de reidratação oral, <i>Saccharomyces boulardii</i>	(4) 0,6%
A06	fármacos utilizados na constipação	lactulose	(2) 0,3%
M01	anti-inflamatórios	nimesulida	(1) 0,1%
D02	emolientes e protetores	pasta d'água	(1) 0,1%

**\*O ibuprofeno foi prescrito como analgésico e antitérmico.**

Não houve prescrição de medicamentos não licenciados para crianças. Todos os medicamentos prescritos eram de uso adulto e pediátrico.

Obteve-se a prescrição de 731 medicamentos. Do total, 486 (66,5%) foram prescritos de acordo com a especificação, 232 (31,7%) foram prescritos *off label* e 13 não tinham especificação da dose prescrita, somente o nome do princípio ativo. Os medicamentos sem especificação de dose foram: vitamina A + D e permetrina (9 e 4, respectivamente). A classificação dos medicamentos prescritos em relação a sua especificação está resumida na tabela 3.

**Tabela 3. Classificação dos medicamentos prescritos em relação a sua especificação fornecida pela bula.**

<b>Classificação</b>	<b>Frequência n (%)</b>
De acordo com a especificação	486 (66,5%)
Não licenciados	0
Prescrição <i>off label</i>	232 (31,7%)
Não foi possível classificar *	13( 1,8%)
Total de medicamentos prescritos	731(100%)

\*Não foi possível classificar, pois na prescrição não constava apresentação farmacêutica.

Dentre as prescrições *off label* observou-se os seguintes tipos e frequências: *off label* de dose, com 38,8%, seguida de idade, com 31,5% e de frequência de administração, com 29,3%. Com relação ao *off label* de dose foi mais prevalente a sobredose 93,3% do que a subdose 6,7%.

A loratadina foi o terceiro medicamento mais prescrito, 10,26%, e teve uma frequência de prescrição *off label* de 85,3%: 53,1% por frequência de administração, 25% para idade inferior a recomendada e 21,9% por sobredose. Considerando as prescrições *off label* por frequência de administração, 55,9% foram *off label* também em dose, ou seja, dois tipos de uso discordante do recomendado.

O salbutamol, cuja frequência de prescrição foi 7,3%, foi prescrito *off label* em 100% das prescrições: indicado para faixa etária inferior a recomendada em 50,9% e para utilização em doses acima do recomendado pela bula em 49,1%.

As prescrições de fenoterol, 2,5%, foram *off label* em 94,4% dos casos: 88,2% por frequência de administração acima do recomendado e 11,8% devido a dose acima do recomendado. As duas prescrições com dose acima também tinham frequência de administração acima do recomendado.

A dimeticona, medicamento fora da lista municipal de medicamentos essenciais, teve frequência de prescrição 6,4% e foi prescrita *off label* em 94,1%: 87,5% por frequência de administração acima do recomendado e 12,5% por sobredose. Nos dois casos de sobredose também houve prescrição de frequência de administração incorreta.

**Tabela 4. Tipo de uso *off label* por classe terapêutica.**

<b>Grupo ATC</b>	<b>Classe</b>	<b>Dose n=90 (38,8%)</b>	<b>Idade n=73 (31,5%)</b>	<b>Intervalo de administração n=68 (29,3%)</b>	<b>Forma de administração n=1 (0,4%)</b>
R06	anti-histamínicos de uso sistêmico	17 (7,3%)	22 (9,5%)	36 (15,5%)	
R03	fármacos utilizados nas doenças respiratórias obstrutivas	28 (12,1%)	30 (12,9%)	15 (6,5%)	
J01	antimicrobianos de uso sistêmico	25 (10,8%)			
A03	fármacos utilizados nas desordens gastrintestinais	2 (0,9%)	7 (3,0%)	15 (6,5%)	
R01	preparações nasais	1 (0,4%)	8 (3,5%)	1 (0,4%)	
N02	analgésicos, antitérmicos	5 (2,2%)	3 (1,3%)		
B03	antianêmicos	4 (1,7%)			1 (0,4%)
H02	corticosteroide de uso sistêmico	3 (1,3%)			
P02	antiparasitários, anti-helmínticos	2 (0,9%)			
M01	anti-inflamatórios	1 (0,4%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	
S02	Fármacos de uso otológico	2 (0,9%)	1 (0,4%)		

**Porcentagem sobre o total de prescrições *off label*.**

## **6. DISCUSSÃO**



O estudo não identificou a prescrição de medicamentos não licenciados, outros autores encontraram 4% (CHALUMEAU et al, 2000), 0,3% (MCINTYRE et al, 2000) e 16,8% (JONG et al, 2004) . Este dado é relevante e pode estar relacionado à elevada (95,4%) adesão dos pediatras à lista de medicamentos essenciais do município, REMUME. Estudo realizado em oito municípios de três estados brasileiros encontrou percentual de adesão à REMUME inferior (76,4%) (Dal Pizzol, et al, 2010). O uso de listas de medicamentos essenciais é uma medida recomendada pela Organização Mundial da Saúde para a promoção do uso racional (WHO, 2002). É razoável pensar que a disponibilidade de um arsenal terapêutico menor e que leva em consideração as necessidades de saúde da maioria da população reduz as chances de uso de produtos não licenciados.

Por outro lado, a prescrição de medicamentos *off label* na atenção primária de Viamão mostrou-se alta, com uma frequência de 31,7%, acima da faixa encontrada em outros estudos de base populacional Europeus: Escócia (24,6%), (HELMS et al, 2005); Reino Unido (16%) (ELKOUT et al, 2009); Holanda (20,3%) (JONG et al, 2004); Estônia (31%) (LASS et al, 2011); Itália (17%) (PANDOLFINI et al, 2005) e França (29%) (CHALUMEAU et al, 2000). Os principais tipos de prescrição *off label* dos medicamentos neste estudo foram dose (38,8%), especialmente sobredose, idade (31,5%) e frequência de administração (29,3%). Os estudos europeus supracitados, similarmemente, mostram dose e idade como principais tipos de uso *off label*, nesta ordem, mas não a frequência de administração, o que provavelmente se deve ao fato de que outros autores avaliaram a dose e a frequência de dose em conjunto como *off label* de dose.

Observou-se, entretanto, uma discordância em relação à sobredosagem encontrada em nosso estudo e a subdosagem encontrada em outros estudos, especialmente para a classe dos antimicrobianos de uso sistêmico (HELMS et al, 2005; EKINS-DAUKES, 2003; EKINS-DAUKES, 2004). Houve prevalência de 10,3% de prescrições de antimicrobianos, representando 10,8% do total de prescrições *off label*, majoritariamente por sobredose. A subdose observada por outros autores foi associada à dificuldade dos prescritores em adaptar a dose à idade da criança, ou seja, em saber a idade e situação certas em que as doses devem ser incrementadas (DAUKES et al, 2004). A amoxicilina, o antimicrobiano mais prescrito neste estudo, tem uma orientação de dose na bula inferior a outras fontes como o Formulário

Terapêutico Nacional. Constatação que reforça a necessidade de atualização constante das bulas dos medicamentos por parte dos fabricantes e estabelecimento de Comissão de Farmácia e Terapêutica municipal com vistas à elaboração de protocolos de uso dos medicamentos da lista de acordo com estudos atualizados, propiciando o uso racional dos medicamentos.

Os medicamentos mais prescritos *off label* foram os antiasmáticos e os anti-histamínicos de uso sistêmico (tabela 4). Estas classes de medicamentos estão entre as mais comumente prescritas para pediatria na atenção primária (PANDOLFINI, 2005, MCINTYRE, 2000, MULBAUER et al, 2013, OLSSO et al, 2011).

Neste estudo, a loratadina foi prescrita *off label* em 85,3% dos casos, por frequência de administração (53,1%), por idade inferior a recomendada (25%) e por sobredose (21,9%). Considerando-se a meia-vida plasmática do medicamento de 17-24h, não haveria necessidade ou indicação para múltiplas doses diárias, como observado neste estudo (FTN, 2010). O uso de anti-histamínicos de forma não apropriada para a idade foi relatado em revisão recente, mostrando variação de 6,5% a 43% (SILVA, 2014). DA COSTA, et al (2009), aponta a loratadina como um dos medicamentos problema em pediatria devido a restrição para idade acima de 2 anos. A dose usual para a loratadina é 5mg para crianças de 2-6 anos e abaixo de 30kg; e 10mg 1 vez ao dia acima de 6 anos e adultos. (SILVA, 2014; BRASIL 2010). O estudo mostrou sobredose nas prescrições de loratadina e somente um estudo (MENARDO, et al 1997) foi encontrado sustentando dose maior que a apresentada na bula para tratamento de asma alérgica. Considerando-se que esta indicação não é confirmada nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012 (SBPT, 2012), fica evidente a necessidade de educação continuada dos profissionais e padronização de doses com base em ensaios clínicos, e, na falta destes, estudos observacionais.

Houve uma prevalência de prescrições *off label* para o tratamento das doenças respiratórias de 31,5% (tabela 4), destacando-se salbutamol spray e fenoterol solução para nebulização. O tratamento da asma em crianças é um desafio e, muitas vezes, uma sobreposição entre sibilância recorrente e fenótipos de asma ocorre, tornando o diagnóstico e as decisões terapêuticas controversas (SILVA, 2014).

As Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) diferem das recomendações da bula do medicamento salbutamol spray. As diretrizes indicam o uso em crianças acima de 5 anos e com doses maiores que aquelas indicadas pelo fabricante, mesmo com as possíveis limitações para uso correto do dispositivo nesta faixa etária. A bula do medicamento salienta a dificuldade do uso correto do dispositivo em crianças abaixo de 7 anos, sem ressalvas para o uso acima desta faixa etária. Considerando-se o grande número de internações e os riscos do não tratamento de uma crise asmática (a asfixia é a principal causa de óbito na quase totalidade dos casos) a adaptação da dose adulta para crianças é uma prática recorrente baseada no conhecimento do clínico, mas com pouca documentação pelos médicos brasileiros. (SBPT, 2012)

Embora o benefício clínico desses medicamentos no tratamento da asma aguda seja bem documentado, há grande variabilidade nas doses utilizadas, sendo a maioria dessas obtidas pela opinião de especialistas, consensos clínicos ou estudos com um número limitado de pacientes. Poucas evidências suportam com precisão as doses a serem utilizadas. (SBPT, 2012)

O determinante mais importante da dosagem diária é o julgamento clínico da resposta do paciente ao tratamento. O médico deve monitorar a resposta do paciente e ajustar a dose de acordo com o nível de controle da asma. As definições de doses baixas, médias ou altas são baseadas em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fabricantes, que raramente são baseados em curvas dose-resposta. As mesmas variam de acordo com o dispositivo utilizado e devem ser avaliadas individualmente. (SBPT, 2012)

Chama a atenção o fato de que algumas prescrições não apresentavam posologia, apenas o nome do medicamento. A vitamina A, cuja apresentação na lista municipal é retinol 3000 UI/mL + colecalciferol 800 UI/ mL, é uma delas e estava em falta no período de estudo nos dispensários, o que obrigou os pacientes a procurarem o medicamento em estabelecimentos comerciais. Considerando-se que existem outras apresentações com concentrações variadas deste medicamento, é possível que tenha ocorrido equívocos de sub ou superdosagem, uma vez que a dose não estava especificada. Assim como a permetrina, padronizada no município na concentração de 1%, indicada para pediculose, que sem a especificação de dose pode ter sido trocada pela concentração de 5%, indicada para escabiose. Para o

paciente a prescrição representa um importante apoio na realização do tratamento e para ser efetiva deveria apresentar os itens básicos, dentre eles a posologia (FERREIRA, et al., 2013).

A maior parte dos medicamentos usados por crianças são prescritos na atenção primária e os pediatras ou clínicos gerais fazem uso de um número relativamente pequeno de medicamentos para solucionar os problemas mais frequentes. O elenco reduzido de medicamentos facilita a elaboração de protocolo clínico municipal, construído de forma multidisciplinar na Comissão de Farmácia e Terapêutica (BRASIL, 2012). O que contrasta com a atenção secundária, onde o número de crianças é menor, relativamente à população geral, mas onde um número muito maior de medicamentos são prescritos para tratar condições raras e de maior gravidade (HELMS et. al., 2005).

A criação da Comissão de Farmácia e Terapêutica, a elaboração de Protocolo Clínico Municipal e a presença do profissional farmacêutico em todos os dispensários aumentam a segurança quanto prescrição, dispensação e uso de medicamentos, especialmente quando se trata de populações especiais como a pediátrica, gestante e idosa. A Política Nacional de Assistência Farmacêutica propõe ações referentes à Atenção Farmacêutica, considerada como um modelo de prática farmacêutica, compreendendo atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (BRASIL, 2004).

As principais limitações do estudo se referem ao fato de o mesmo ter sido realizado em apenas duas Unidades de Saúde, contemplando somente um período de cinco meses, o que impede que os dados obtidos possam ser extrapolados para além das unidades analisadas. Foi observada grande dificuldade de localização dos prontuários manuais, o que se deve a vários fatores, dentre eles: prescrições com nome incompleto do paciente, critérios de catalogação dos prontuários e falta de um sistema informatizado. Com base nas receitas retidas nas duas unidades, teríamos

705 pacientes, mas foram localizados 323, 46% do total. Esta constatação reforça a necessidade de meios adequados de registro dos pacientes que permitam maior segurança e rastreabilidade, o que permitiria levantamentos epidemiológicos de maior dimensão no sistema público de saúde a exemplo de outros países. (HELMS et al, 2005; EKINS-DAUKES, 2003; EKINS-DAUKES, 2004; BRASIL, 2013). São necessários estudos maiores para que possa ser estabelecida a extensão da prescrição *off label* em nível municipal ou regional. Além disso, destaca-se a impossibilidade de classificação *off label* por indicação, uma vez que este dado raramente foi encontrado no prontuário ou nas fichas de atendimento.

A proposta do Ministério da Saúde Brasileiro de implantação do Sistema Horus, Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, em todo o país permitirá conhecer o perfil de acesso aos medicamentos, qualificar a gestão da Assistência Farmacêutica e promover a melhoria dos serviços prestados. O programa permitirá fazer levantamentos das dispensações com cruzamento dos dados relativos ao paciente como a data de nascimento, por exemplo, permitindo identificar prescrições de medicamentos não licenciados para idade, além de outras informações, a exemplo de outros países (OLSSON et al., 2011; EKINS-DAUKES et al, 2003; LASS et al, 2011), permitindo aquisição de um banco de dados eletrônico, o que facilitará a execução de estudos maiores.

A contribuição deste estudo foi analisar o perfil das prescrições pediátricas na Atenção Primária, já que os dados brasileiros referentes a uso *off label* de medicamentos pediátricos está restrito ao âmbito hospitalar.



## **7. CONCLUSÃO**



O presente estudo cumpriu com os objetivos proposto de avaliar as prescrições pediátricas no sistema público de saúde em uma cidade brasileira. Houve grande dificuldade na obtenção das informações devido à precariedade do sistema de arquivamento de prontuários, o que representou um impedimento a um levantamento de dados mais amplo. Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para um planejamento no sentido de auxiliar prescritores e proporcionar maior segurança para os pacientes pediátricos, promovendo o uso racional de medicamentos.



## **8. REFERÊNCIAS**



ANVISA. Registro de medicamentos. Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm). Acesso em 06 de Out. 2014

AUBY, P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EUPaediatric Legislation: an industry perspective. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* v.2 n.38 p.38-45, 2008

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev Saúde Pública* v46 n.2 p.398-9

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE- Conselho Nacional de Saúde Resolução Nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF, mai. 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010.2 ed. Brasília, 2010. 1135p.,II. (Série B.Textos Básicos de Saúde).

BRASIL. Portaria GM/MS 1377 de 9 de Julho de 2013. Aprova os protocolos de segurança do paciente. **Anexo 03: Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos.** Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/julho/Protocolo%20Identifica%C3%A7%C3%A3o%20do%20Paciente.pdf> Acesso em: 17 jun. 2014.

CAMELO-NUNES, I. C. New antihistamines: a critical view. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.82 n.5 Suppl:p.173-80, 2006

CARVALHO, C. G.; RIBEIRO, M. R. BONILHA, M. M. FERNANDES JR. M.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro v.88 n.6:p.465-70, 2012

CHALUMEAU, M; TRÉLUYER, J. M.; SALANAVE, B.; ASSATHIANY, R.; CHÉRON, G ; CROCHETON, N; ROUGERON, C.; MARES, M.; BRÉART, G; PONS, G. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Archives of Disease in Childhood*,v.83:p:502–05, 2000

COELHO, H. L. L.; REYB, L. C.; MEDEIROS, M S.G. DE;. BARBOSA, R. A.; FONSECA, S. G. DA C. E COSTA, P. Q. DA. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename) *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v.89 n.2:p:171–78, 2013

COMMITTEE ON DRUGS. Off-Label Use of Drugs in Children *Pediatrics*. v133, n 3, 2014

DA COSTA P.Q.; REY L.C., COELHO H.L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *Jornal de Pediatria* v.85 n.3 p.229-35, 2009

DAL PIZZOL, TS ; TREVISOL, DJ ; HEINECK, I. ; FLORES, LIZIANE MAAHS ; CAMARGO, A. L. ; KÖENIG, A ; TORRES, ILS ; KADRI, MCT ; MONREAL, MTD ; MELO, AMMF ; FERREIRA, MARIA BEATRIZ CARDOSO. Adesão a listas de medicamentos essenciais em municípios de três estados brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública* (ENSP. Impresso), v. 26, p. 827-36, 2010.

DOS SANTOS, L.; HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farmacia Hospitalaria* v.36 n.4 p.180-86, 2012.

EKINS-DAUKES , S.; . HELMS, P. J. ;. SIMPSON, C. R.; TAYLOR, M. W. ; MCLAY, J.S Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *European Journal of Clinical Pharmacology* v.60: P.349–53, 2004

EKINS-DAUKES, S.; S. MCLAY, J.; . TAYLOR, M. W.; SIMPSON, C. R. & HELMS, P. J. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology* v.56 p.92–95, 2003

ELKOUT. H., HELMS. P., SIMPSON, C., MCLAY. J. Off-label prescribing of inhaled corticosteroids to children with asthma in primary care Proceedings of the British Pharmacological Society (*Abstract*), 2009

FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I.; FLORES, L. M. ; CAMARGO, A. L. ; DAL PIZZOL, TS ; TORRES, ILS ; KÖENIG, A ; TREVISOL, DJ ; MELO, AMMF ; CARDOSO, TFM ; MONREAL, MTFD ; KADRI, MCT . Rational use of medicines:prescribing indicators at different levels of health care. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* v. 49, p. 329-340, 2013.

FERREIRA,L DE A.; IBIAPINA, C. DE C.; MACHADO,M. G. P.; FAGUNDES, E.D. T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira *Revista da Associação Médica Brasileira* , v.58 n.1p.82-87, 2012

FUCHS, FLAVIO DANNI; WANNMACHER, LENITA. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4.ed- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

HELMS, P. J. ; DAUKES, S. E.; TAYLOR, M. W.; SIMPSON, C. R. & MCLAY, J. S. Utility of routinely acquired primary care data for paediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. *British Journal of Clinical Pharmacology* v.59 n.6 684–90, 2005

JONG, G.W.; ELAND, I.A. ; STURKENBOOM , M.C.J.M. ; ANKER, J.N. VAN DEN; STRICKER, B.H.C. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children *European Respiratory Journal* v. 23: p.310–13, 2004

LANGEROVÁ,P.; VRTAL, J.; URBÁNEK, K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Italian Journal of Pediatric* v.40 n.12, 2014

LASS J.; IRS, A.; PISAREV, H.; LEINEMANN, T. AND LUTSAR, I. Off label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmacoepidemiology and drug safety* v.20: 474–81, 2011

LOUREIRO, C. V.; NÉRI, E. D. R.; DIAS, H. I.; MASCARENHAS, M. B. J.; FONTELES, M. M. DE F. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serv. Saúde São Paulo* v.4 n.1 p. 17-21, 2013

MCINTYRE,J.; CONROY, S. ; AVERY, A.; CORNS, H.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Archives of Disease in Childhood* ;v.83: p.498–501, 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. *Archive of Disease in Childhood* v. 91 n.7 p.584–587, 2006

MENARDO ,J-L; HORAK ,F; DANZIG, M. R. AND CZARLEWSKI W. A Review of loratadine in the treatment of patients with allergic bronchial asthma. *Clinical Therapeutics..* v.19, n. 6, 1997

MILNE ,C.-P. ; DAVIS J. The pediatric studies initiative: after 15 years have we reached the limits of the law? *Clinical Therapeutics*.v. 36, n. 2, 2014

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Site oficial. Horus Disponível em : <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/220-sctie-raiz/daf-raiz/cgafb-sctie/qualifarsus-raiz/horus/l2-horus/9803-o-sistema> Acesso em 09/06/2014.

MÜHLBAUER, B. ; JANHSEN, K.; PICHLER, J.; SCHOETTLER, P. Off-Label Use of Prescription Drugs in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*, v.106 n.3 p. 25–31, 2009

NOBRE, P. F. DA S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA:aspectos legais e paradoxos. *Ciência e saúde coletiva*, v.18 n.3 p. 847-54,2013

OLSSON. J.; KIMLAND, E .; PETTERSSON S.; ODLIND, V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care – a nationwide study. *Acta Pædiatrica*, v.100 n.9 p.1272–1275, 2011

PANDOLFINI, C.; CAMPI, R.; CLAVENNA, A.; CAZZATO, T.; BONATI, M. Italian paediatricians and off-label prescriptions: Loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatrica* v.94 p.753–57, 2005

PÉREZ R. P.; ANTORÁN, M.B. R.; SOLÁ, C. A.; RIECHMANN, E. R.; GARCÍA, L. C.; ORTEGA, M.J. C.; PEÑA, M.J. M. Conocimiento sobre el uso de fármacos *off-label* en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *Anales de Pediatría* v.81 n1 p.16-21, 2013

PHAN, H.; MOELLER, M. L ; NAHATA M. C. Treatment of Allergic Rhinitis in Infants and Children. *Drugs* v.69 n.18 p. 2541-76, 2009

RIBEIRO, M.; JORGE, A.; MACEDO, A. F. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v.35 p.30–36, 2013

SANTOS, D. B.; CLAVENNA, A.; BONATI, M.; COELHO, H. L. L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *European Journal of Clinical Pharmacology* ,v 64, P. 1111-1118, 2008

SANTOS, LUCIANA DOS. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em preparações pediátricas de um hospital universitário Dissertação (mestrado)- Porto Alegre: *UFRGS*, 2009-78p

SAULLO, F; SAULLO, E.; CALOIERO M., MENNITI, M.; CARBONE, C.; CHIMIRRI, S. PALETTA, L.; GALLELLI, L. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, v.4 Supp 1, 2013

SBPT-SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Brazilian Pneumology*. v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012. Disponível em : [http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM\\_ASMA/SBPT\\_DIRETRIZES\\_MANEJO\\_ASMA\\_SBPT\\_2012.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZES_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf) Acesso em 08/06/2014.

SILVA, D.; ANSOTEGUI, I AND MORAIS-ALMEIDA, M. Off-label prescribing for allergic diseases in Children. *World Allergy Organization Journal*, v. 7n.4 p.1-12, 2014

SINHA, I.; JONES, L.; SMYTH, R.; WILLIAMSON P. R. A Systematic Review of Studies That Aim to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials in Children. *Plos Medicine*, v.5 n.4 p.569-578, 2008.

UFER, M.; RANE, A.; KARLSSON A.; KIMLAND , E; BERGMAN, U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v.58: p.779–783, 2003

WHO. Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicine. p. 1-6, 2002.

WHO. Promoting safety of medicines for children. France, 2007

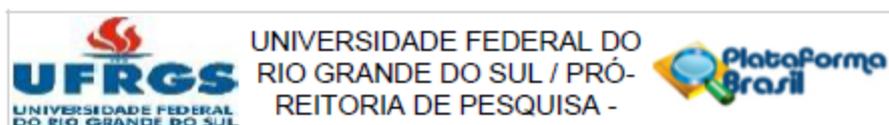
WHO. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4<sup>th</sup> edition, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html> . Acesso em 01/05/14



## **8. ANEXOS**



## ANEXO I- Aprovação do Comitê de Ética UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL

**Pesquisador:** Isabela Heineck

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 2

**CAAE:** 12131013.5.0000.5347

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 214.535

**Data da Relatoria:** 07/03/2013

**Apresentação do Projeto:**

Como antes relatado.

**Objetivo da Pesquisa:**

Como antes relatado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como antes relatado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora apresentou esclarecimentos sobre a estimativa do tamanho da amostra: "Será considerado o total de prescrições nos seis meses de análise, admitindo-se mais de uma prescrição para o mesmo paciente". No formulário constam 1080 sujeitos e, como informa a pesquisadora no projeto completo, "de acordo com dados da Secretaria da Saúde do Município estima-se um total de 1840 consultas no período considerado".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados, após ter sido anexado o termo de compromisso de uso e divulgação dos dados solicitado pelo CEP.

**Endereço:** Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Retoria - Campus Centro  
**Bairro:** Farróupilha **CEP:** 90.040-060  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propeq.ufrgs.br

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há mais pendências ou inadequações, visto que a pesquisadora atendeu todas as solicitações do CEP: acrescentou o termo de compromisso de uso e divulgação dos dados; inseriu a Prefeitura de Viamão como co-participante; substituiu, na Tabela para Registro dos Dados, a coluna "paciente" por "código de identificação do paciente"; e informou e justificou o tamanho da amostra.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Encaminha-se.

PORTO ALEGRE, 08 de Março de 2013

---

**Assinador por:**  
**José Artur Bogo Chies**  
**(Coordenador)**

## Anexo II - Autorização da Secretária de Saúde de Viamão I

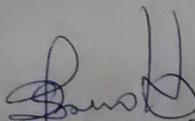
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL  
PREFEITURA MUNICIPAL DE VIAMÃO  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Viamão, 01 de Abril de 2013

Prezado Coordenador da ESF-UBS ITAPUÃ

Venho por meio deste autorizar a mestranda Marcele Giacomini Gonçalves, farmacêutica da Central de Medicamentos de Viamão, a ter acesso aos prontuários dos pacientes pediátricos atendidos no período de Agosto de 2012 a Janeiro de 2013 nesta Unidade para aquisição de dados para o Projeto de Mestrado Acadêmico em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul denominado: PREVALÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL.

Atenciosamente



Sandra Denise de Moura Sperotto  
Secretária de Saúde de Viamão

## Anexo III- Autorização da Secretária de Saúde de Viamão II

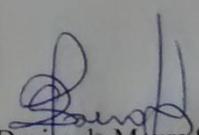
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL  
PREFEITURA MUNICIPAL DE VIAMÃO  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Viamão, 01 de Abril de 2013

Prezado Coordenador da UR LOMBA DO SABÃO

Venho por meio deste autorizar a mestranda Marcele Giacomini Gonçalves, farmacêutica da Central de Medicamentos de Viamão, a ter acesso aos prontuários dos pacientes pediátricos atendidos no período de Agosto de 2012 a Janeiro de 2013 nesta Unidade para aquisição de dados para o Projeto de Mestrado Acadêmico em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul denominado: PREVALÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO MUNICÍPIO DE VIAMÃO NO RIO GRANDE DO SUL.

Atenciosamente

  
Sandra Denise de Moura Sperotto  
Secretária de Saúde de Viamão



**Anexo V****Organização dos dados na planilha de Excel****Informações Pacientes**

Paciente	Idade	Sexo	Peso (KG)	Unidade	nº de medicamentos prescritos	Mês do atendimento
COD PACIENTE						

**Informações Medicamentos**

Paciente	Ordem do Medicamento prescrito para o paciente	Número de identificação do Medicamento	Aprovado	Off-Label 1	OffLabel 2	Medicamento pertence a REMUME

## ANEXO VII

### COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Elsevier Editorial System(tm) for Jornal de Pediatria  
Manuscript Draft

Manuscript Number: JPED-D-14-00429

Title: FREQUÊNCIA DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS OFF LABEL E NÃO LICENCIADOS PARA PEDIATRIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Article Type: Original Article

Keywords: medicamento off label, pediatria, atenção primária

Corresponding Author: Ms. Marcele Giacomini Gonçalves, MD

Corresponding Author's Institution: UFRGS

First Author: Marcele Giacomini Gonçalves, MD

Order of Authors: Marcele Giacomini Gonçalves, MD; Isabela Heineck

**Abstract:** Objetivos: Determinar a frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na Atenção Primária à Saúde do município. Método: Estudo descritivo, analisando prescrições de 323 pacientes emitidas de Agosto a Dezembro de 2012 em duas unidades de atenção primária do Sistema Público de Saúde. Resultados: Durante o período estudado obteve-se a prescrição de 731 medicamentos e houve frequência de 31,7% de medicamentos prescritos off label, especialmente anti-histamínicos e antiasmáticos (32,3% e 31,5%, respectivamente). O principal tipo de prescrição off-label foi dose (38,8%), seguida de idade (31,5%) e de frequência de administração (29,3%). Com relação à prescrição off label de dose, foi mais frequente a sobredose 93,3% do que a subdose 6,7%. Não foram encontradas prescrições de medicamentos não licenciados. Discussão e Conclusão: As dificuldades relacionadas às pesquisas com crianças propiciam a prescrição de medicamentos off label, prática que, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com características peculiares como a pediátrica. O estudo mostrou que esta prática é comum na Atenção Primária a Saúde em uma cidade, a exemplo de pesquisas em cidades europeias. Este é o primeiro estudo que analisa a frequência de prescrição de medicamentos off label no âmbito ambulatorial do Sistema Único de Saúde no país e espera-se que possa contribuir para a busca de alternativas que promovam o uso racional de medicamentos na pediatria.

Suggested Reviewers: Djanilson Barbosa Santos  
dejab@bol.com.br

Opposed Reviewers: