



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Prescrição de fármacos *off-label* numa Unidade de Urgência Pediátrica

Marina Andrade Ribeiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo

Co-orientadora: Dr.^a Arminda Maria Miguel Jorge

Covilhã, Maio de 2011

Dedicatória

À minha família e amigos,

a quem tudo devo.

Agradecimentos

O meu obrigado especial:

À Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo, por todo o apoio, estímulo, dedicação e disponibilidade que manifestou na orientação deste trabalho.

À minha co-orientadora, Dr.^a Arminda Maria Miguel Jorge, por toda a disponibilidade e ajuda que manifestou ao longo deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela aprendizagem e formação que me proporcionou ao longo do curso.

Aos Administrativos do Centro Hospitalar Cova da Beira, pelo auxílio e orientação nos aspectos legais.

Aos meus pais, à minha irmã e restante família pelo amor que sempre manifestaram, pelo apoio incondicional e pela presença constante nos momentos mais difíceis e de algum desânimo.

À Marta e à Rita, pela amizade, pelo incentivo, pela compreensão e pelas palavras que me tranquilizaram e me fizeram acreditar que era possível.

A todos os meus colegas e amigos que me ajudaram, com os quais troquei ideias e informações importantes para a elaboração deste trabalho.

Resumo

Introdução: Muitos fármacos são prescritos sem respeitar as recomendações aprovadas durante a avaliação que antecede a entrada do medicamento no mercado (“*off-label*”). Vários estudos mostraram que esta é uma prática comum em diferentes unidades de saúde nos países europeus.

Objectivo: Quantificar e caracterizar a prescrição de fármacos em regime *off-label* em crianças admitidas numa Unidade de Urgência Pediátrica (UP) em Portugal.

Métodos: Realizou-se um estudo descritivo no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Numa amostra de 700 crianças (dos 0 aos 18 anos de idade) seleccionadas aleatoriamente de todas as admitidas na UP entre Janeiro e Outubro de 2010, foi analisada a prescrição por consulta retrospectiva dos processos clínicos. A prescrição em regime *off-label* foi definida pela utilização de um fármaco numa indicação terapêutica, idade, dose, frequência ou via de administração diferente das recomendadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Resultados: Neste estudo, foram incluídos 364 rapazes e 336 raparigas, com idades compreendidas entre os 4 dias e os 18 anos. Dos 724 fármacos prescritos, 32,2% eram *off-label*. Pelo menos um fármaco foi utilizado em regime *off-label* em 28,1% da população estudada, o que corresponde a 46,1% das 427 crianças que tiveram prescrição. A “modificação da dosagem” foi a causa mais comum de prescrição *off-label* (28,2%). Os sistemas de órgãos que mais frequentemente motivaram a utilização em regime *off-label* foram o “Aparelho Respiratório”, “Anti-infecciosos para uso sistémico”, “Sistema Nervoso”, “Sistema Músculo-Esquelético” e “Aparelho Digestivo e Metabolismo”. A amoxicilina + ácido clavulânico, o paracetamol, a amoxicilina, o ibuprofeno e o salbutamol foram as 5 substâncias activas mais prescritas em regime *off-label* na população estudada.

Conclusão: A utilização de fármacos em regime *off-label* na UP é frequente, apesar do pequeno número de fármacos prescritos. A informação do RCM necessita de ser melhorada de modo a facilitar as decisões no momento de prescrever. O desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico deve ser incentivado e enquadrado em termos legislativos de modo a serem garantidas a segurança, qualidade e eficácia da sua utilização.

Palavras-chave

Utilização off-label · Fármacos · Prescrição · Crianças · Unidade de Urgência Pediátrica ·
Pediatria

Abstract

Background: Many drugs are prescribed outside the terms of the marketing authorization (“off-label”). Several studies have shown that this is a common practice in various healthcare settings in European countries.

Aim: To determine the frequency and nature of off-label drug use in children admitted to a Portuguese paediatric emergency room.

Methods: A descriptive study was conducted at the paediatric ward of Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). In a sample of 700 children (aged 0-18 years) randomly selected from those admitted to the paediatric emergency room, between January and October 2010, we analysed the prescription by retrospective review of clinical files. Off-label use was defined as the utilization of a drug at an indication, age, dosage, frequency and route of administration different from those recommended in the Summary of Product Characteristics (SPC).

Results: 364 boys and 336 girls, aged from 4 days to 18 years, were included in this study. Of the 724 medicines prescribed, 32,2% were off-label. At least one drug was used off-label in 28,1% of the studied population, corresponding to 46,1% of the 427 children that received prescriptions. “Alteration in dosage” was the commonest reason for off-label use (28,2%). The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) groups that were most frequently used in an off-label manner were “Respiratory System”, “Anti-infectious agents for systemic use”, “Nervous System”, “Musculoskeletal System” and “Alimentary System and Metabolism”. Amoxicillin/ clavulanic acid, paracetamol, amoxicillin, ibuprofen and salbutamol were the five commonest active principles used off-label.

Conclusion: The off-label use of medicines in the paediatric emergency room is frequent, despite the small average number of drugs prescribed. Information on the SPC needs to be improved in order to facilitate prescribing decisions. Enforcement of legislation and continued incentives are needed to encourage the development of paediatric medicines that ensure the safety, quality and efficacy of their use.

Keywords

Off-label use · Drugs · Prescriptions · Children · Paediatric emergency room · Paediatrics

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Objectivos.....	4
2.1. Objectivo geral	4
2.2. Objectivos específicos.....	4
3. Métodos.....	5
3.1. Tipo de estudo e selecção da amostra	5
3.2. Recolha e codificação da informação	5
3.3. Análise de dados.....	6
4. Resultados.....	7
4.1. Dados demográficos.....	7
4.2. Prescrição de fármacos	7
4.3. Prescrição de fármacos <i>off-label</i>	8
5. Discussão e conclusões.....	14
6. Bibliografia	20

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição por faixa etária da amostra estudada.	7
Figura 2: Motivo <i>off-label</i> dos fármacos prescritos.	9
Figura 3: Classificação ATC dos fármacos prescritos e dos fármacos em uso <i>off-label</i>	10
Figura 4: Classificação CID-10 das doenças que motivaram prescrição <i>off-label</i>	13

Lista de Tabelas

Tabela 1: Prescrição <i>off-label</i> e principais motivos de uso <i>off-label</i> por faixa etária.	9
Tabela 2: Grupos ATC que tiveram maior percentagem de prescrição <i>off-label</i> dentro do grupo.	11
Tabela 3: Motivo <i>off-label</i> dos 5 fármacos mais prescritos.	11
Tabela 4: Situações que mais frequentemente justificaram a prescrição em regime <i>off-label</i> para os 5 fármacos mais prescritos.	12

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	Classificação Anatómica, Terapêutica e Química
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ICD	Sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reacções Adversas ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SPC	Summary of Product Characteristics
SPSS	Statistical Package for the Social Science
UP	Unidade de Urgência Pediátrica

1. Introdução

A Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de um medicamento visa assegurar a sua segurança, eficácia e elevada qualidade; indicando que a sua utilização está associada a um balanço benefício-risco aparentemente aceitável, com base em estudos farmacotológicos e ensaios clínicos. (1-3) No entanto, a investigação pré-comercial dos medicamentos é limitada pelo pequeno valor predictivo dos estudos de toxicidade animal e pela falta de representatividade dos ensaios clínicos. Tal é particularmente relevante para os extremos do espectro de idades, frequentemente excluídos dos estudos. (4, 5)

A investigação clínica de medicamentos na população pediátrica é regulada por Normas Internacionais (ICH E11) e Europeias (EC Nº. 1902/2006), que estabelecem os requisitos específicos para proteger as crianças que participam em ensaios clínicos. (6, 7) O regulamento da Agência Europeia do Medicamento (EMA) visa também incentivar a investigação e o desenvolvimento de medicamentos em pediatria e melhorar a informação disponível para os produtos não autorizados para uso pediátrico, através da extensão do período de protecção de patente para os produtos que apresentem investigação clínica na população pediátrica.

Apesar disto, a maioria dos fármacos não é especificamente testada em crianças, e as suas formulações frequentemente impossibilitam uma administração correcta nesta população, pela dificuldade em converter as doses usadas em adultos para doses efectivas e seguras em crianças. (8-10) Este facto é particularmente paradoxal uma vez que o actual sistema de regulação da comercialização de medicamentos utilizados na população adulta, que garante elevados padrões de segurança, qualidade e eficácia, foi inicialmente desenvolvido como resposta a “acidentes terapêuticos” ocorridos em crianças. (11) São exemplos a utilização da sulfanilamida, que causou várias mortes, vítimas de envenenamento por dietilenoglicol e da talidomida que originou inúmeros casos de malformações congénitas na década de 60. (8, 11, 12)

A falta de investigação clínica na população pediátrica deve-se à combinação de diversos factores: o baixo retorno financeiro para a Indústria Farmacêutica, as dificuldades em realizar ensaios clínicos devido a questões éticas, a falta de especialistas em farmacologia pediátrica e a necessidade de técnicas médicas e equipamentos apropriados para pediatria. (11, 13-15)

Estes factos levam a que praticamente todas as áreas da medicina pediátrica registem alguma dificuldade no acesso a medicamentos que tenham sido submetidos a uma avaliação específica para a população pediátrica. (16) Face a esta situação, e com o objectivo de colmatar esta problemática, os médicos têm a necessidade de prescrever fármacos em regime de utilização *off-label* - uso de fármacos fora das indicações terapêuticas, posologia, forma

galénica, via de administração ou idade aprovadas. (8, 17-19) Esta prescrição baseia-se na extrapolação de doses e/ou modificações de formulações para adultos e na experiência acumulada dos próprios médicos. (20-22)

A utilização *off-label* de fármacos, desde que esteja documentado o seu uso ou não haja alternativas terapêuticas, é legal e muitas vezes clinicamente apropriada. (23) Tem a vantagem de permitir aos doentes o acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico e oferece aos médicos a possibilidade de adoptarem novas práticas clínicas com base em evidência recente. No entanto, pode também acarretar riscos significativos, incluindo falta de eficácia, efeitos adversos inesperados, ou mesmo a morte. Existe actualmente evidência de que a incidência de Reações Adversas ao Medicamento (RAM) é maior neste regime de prescrição *off-label*. (2, 24-26)

As crianças não podem ser vistas como adultos em pequena escala. Do ponto de vista farmacológico, isto significa que as doses dos fármacos não podem simplesmente ser convertidas a partir das doses dos adultos com base no índice de massa corporal ou na área de superfície corporal. (8, 10, 13) As crianças exibem particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que diferem substancialmente da população em que os estudos são efectuados e que também se modificam ao longo do tempo, tornando-as por isso especialmente vulneráveis aos efeitos indesejáveis. (8, 18, 27) Como tal, embora a avaliação de medicamentos em pediatria seja eticamente controversa, esta torna-se indispensável, sendo fundamental continuar a encorajar a investigação clínica de medicamentos, adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças. (13, 19, 28)

Estudos de diferentes países registam taxas de prescrição *off-label* entre 11 e 68%, sendo que a percentagem de crianças que recebe pelo menos um fármaco prescrito *off-label* ultrapassou os 90% em alguns estudos. (1, 15, 19, 24, 29-31)

Um estudo recente realizado numa Unidade de Urgência Pediátrica (UP) em Espanha verificou num total de 667 prescrições analisadas, 338 (50,7%) casos de utilização *off-label*. Foram prescritos 152 fármacos diferentes, dos quais 70,4% foram usados de um modo *off-label*. Das 336 crianças que receberam medicamentos, 228 (67,9%) tiveram pelo menos 1 prescrição *off-label*. (32) Os sistemas de órgãos que mais frequentemente motivam prescrição em regime *off-label* foram: “Aparelho Respiratório” (31,4%), “Sistema Nervoso” (23,1%), “Sistema Músculo-esquelético” (16,6%), “Aparelho Digestivo e Metabolismo” (13,6%) e “Anti-infecciosos gerais para uso sistémico” (8,3%). As duas substâncias mais frequentemente prescritas de modo *off-label* foram o paracetamol e o ibuprofeno, por serem utilizados fora da indicação, dosagem e frequência autorizadas. (32)

Em Portugal, não existem dados publicados sobre a utilização de fármacos *off-label* em pediatria. Este trabalho pretende por isso contribuir para melhorar o conhecimento desta realidade, identificando prioridades e oportunidades de melhoria da utilização segura e eficaz de medicamentos em crianças.

2. Objectivos

2.1. Objectivo geral

Estabeleceu-se como objectivo central deste projecto quantificar e caracterizar a utilização *off-label* de medicamentos numa Unidade de Urgência Pediátrica.

2.2. Objectivos específicos

Como objectivos específicos pretende-se:

- a) Determinar a prevalência de utilização *off-label* numa UP.
- b) Identificar as crianças expostas a pelo menos uma prescrição *off-label*.
- c) Caracterizar a utilização *off-label* em termos clínicos (principais patologias) e terapêuticos (principais fármacos).
- d) Identificar as principais causas de utilização *off-label* em pediatria: indicação terapêutica, dose, formulação ou via de administração diferente da aprovada.

3. Métodos

3.1. Tipo de estudo e selecção da amostra

Realizou-se um estudo descritivo na Unidade de Urgência Pediátrica (UP) do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB).

Para determinar a prevalência de utilização *off-label* de medicamentos em pediatria estimou-se ser necessário analisar uma amostra aleatória simples de 350 processos, assumindo uma precisão de 5% e um intervalo de 95% de confiança em torno de um valor estimado de pelo menos 1/3 (33%) de uso medicamentos *off-label*. (33) No entanto, uma vez que o estudo tinha também como objectivo caracterizar os casos observados de utilização *off-label* em termos clínicos e terapêuticos, estimou-se ser necessária a análise de uma amostra aleatória simples de 700 processos, para identificar e caracterizar cerca de 230 casos de utilização *off-label*.

A amostra foi seleccionada aleatoriamente através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) partindo de uma base de dados com todas as 15709 crianças sequencialmente admitidas no serviço, no período compreendido entre 1 de Janeiro e 31 de Outubro de 2010.

3.2. Recolha e codificação da informação

Após aprovação do protocolo do estudo pelo Conselho de Administração do CHCB, foram consultados os processos clínicos da amostra seleccionada. Assim, os dados foram obtidos retrospectivamente, recolhendo informação demográfica (data de nascimento e género), clínica (patologias e desordens correntes) e terapêutica (fármacos prescritos com indicação da dose, frequência e via de administração, sempre que estes dados se encontravam disponíveis) de cada criança.

A distribuição etária da amostra foi analisada de acordo com a classificação da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency -EMA*): recém-nascidos (0-27 dias), lactentes (28 dias-23 meses), crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12-18 anos). (6)

Os diagnósticos foram obtidos através da nota de alta e classificados através do Sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

(*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD-10*). (34)

Para análise da prescrição *off-label* foram apenas considerados os fármacos prescritos para o tratamento ambulatorio. Os fármacos foram codificados segundo a Classificação Anatômica, Terapêutica e Química (*Anatomical Therapeutic Chemical Code - ATC*) adoptada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). (35)

Para cada medicamento prescrito foi consultado o respectivo Resumo das Características do Medicamento (RCM), com o objectivo de identificar situações de utilização em circunstâncias não aprovadas (uso *off-label*) e, simultaneamente, caracterizar o motivo da utilização: idade, indicação terapêutica, dose, frequência ou via de administração.

Uma prescrição *off-label* não pode ser catalogada em mais do que uma categoria. Os motivos de prescrição *off-label* foram assim categorizados segundo uma hierarquia; primeiro, o fármaco foi analisado em relação à indicação terapêutica, seguido da idade, dose, frequência e, por último, via de administração.

3.3. Análise de dados

A análise dos dados foi efectuada através do programa estatístico SPSS versão 17.0. A análise estatística dos dados foi essencialmente descritiva, utilizando frequências absolutas e relativas, medidas de localização (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão).

4. Resultados

4.1. Dados demográficos

Neste estudo, da amostra de 700 crianças seleccionadas aleatoriamente, 364 (52,0%) eram do género masculino e 336 (48,0%) do género feminino. As idades variaram entre os 4 dias e 18 anos (média 6,2 anos \pm 4,9): 8 (1,1%) recém-nascidos, 167 (23,9%) lactentes, 389 (55,6%) crianças e 136 (19,4%) adolescentes (Figura 1).

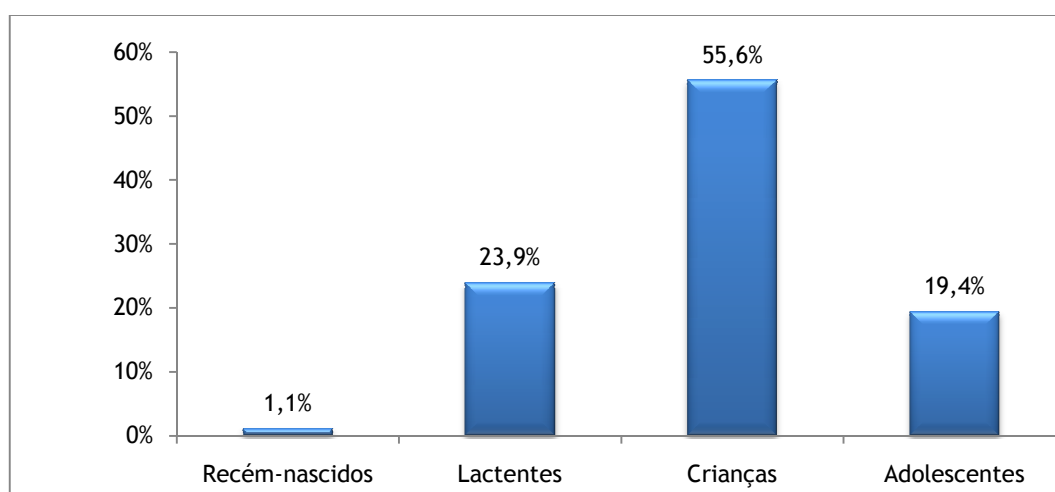


Figura 1: Distribuição por faixa etária da amostra estudada.

4.2. Prescrição de fármacos

Dos 700 doentes, 427 (61,0% da amostra) receberam pelo menos um medicamento, perfazendo um total de 724 medicamentos prescritos, com 92 substâncias activas diferentes. Nestes, o número de medicamentos prescritos variou entre 1 e 5, com uma média de 1,7 \pm 0,88 por doente.

A maioria das prescrições de fármacos foi feita a crianças (58,5%), 19,7% das prescrições foram para lactentes e 21,8% para adolescentes. Nenhum dos 8 recém-nascidos recebeu prescrição farmacológica (Tabela 1).

Os fármacos anti-infecciosos para uso sistémico foram os mais frequentemente prescritos (21,4%), seguidos dos fármacos com acção no aparelho respiratório (20,4%), sistema nervoso

(19,1%) e sistema músculo-esquelético (18,0%). Os princípios activos mais frequentemente prescritos foram o paracetamol (17,5%), ibuprofeno (14,6%), amoxicilina (8,4%), amoxicilina + ácido clavulânico (6,8%) e salbutamol (5,0%).

4.3. Prescrição de fármacos *off-label*

A prevalência de prescrição *off-label* observada na UP foi de 28,1% (IC 95% \pm 3,33).

Dos 427 doentes medicados, 46,1% (197) recebeu pelo menos 1 fármaco prescrito em regime *off-label* (IC 95% \pm 4,73). Destes, 27 (13,7%) receberam 2 fármacos *off-label*, 3 (1,5%) receberam 3 fármacos *off-label* e 1 (0,5%) doente recebeu 4 fármacos prescritos em regime *off-label*.

A frequência de prescrição de fármacos na população pediátrica estudada aumentou com a idade: 0,0% nos recém-nascidos, 50,3% nos lactentes, 64,3% em crianças e 68,4% nos adolescentes (Tabela 1). Contudo, nessa população pediátrica a quem foi prescrito pelo menos um fármaco, a prescrição em regime *off-label* diminuiu com a idade: 52,4% nos lactentes, 46,4% em crianças e 39,8% nos adolescentes. Os principais motivos de uso *off-label* por faixa etária foram a idade (lactentes e adolescentes) e a dose (lactentes e crianças) (Tabela 1).

Tabela 1: Prescrição *off-label* e principais motivos de uso *off-label* por faixa etária.

Faixa etária	População pediátrica estudada n (%)	População pediátrica que recebeu prescrição n (%)	População pediátrica que recebeu prescrição <i>off-label</i> n (%)	Principal motivo de prescrição <i>off-label</i>
Recém-nascidos	8 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lactentes	167 (23,9)	84/167 (50,3)	44/84 (52,4)	Idade (30,0%) Dose (30,0%)
Crianças	389 (55,6)	250/389 (64,3)	116/250 (46,4)	Dose (27,1%)
Adolescentes	136 (19,4)	93/136 (68,4)	37/93 (39,8)	Idade (38,6%)

Dos 724 medicamentos prescritos, 233 (32,2%) foram prescritos de um modo *off-label*, sendo que 66 (28,2%) foram *off-label* pela dose, 65 (27,8%) pela idade, 54 (23,1%) pela indicação terapêutica e 49 (20,9%) pela frequência de administração (Figura 2). Nenhum fármaco prescrito foi *off-label* por modificação da via de administração. Em 20,6% (n=48) dos casos não existia informação disponível sobre a dose e frequência prescritas.

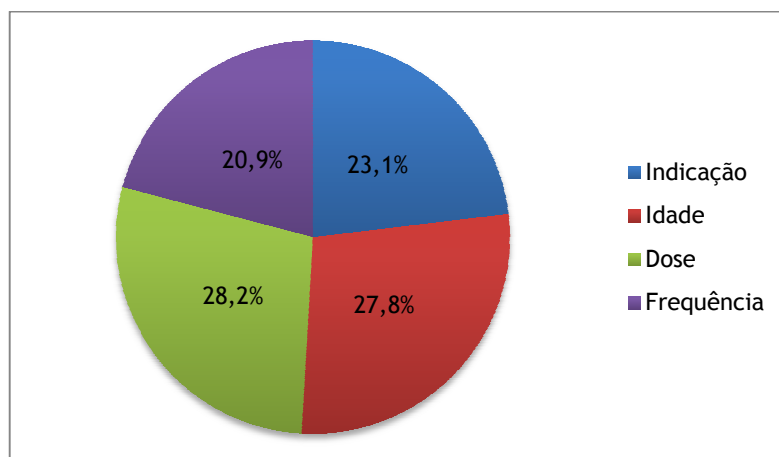


Figura 2: Motivo *off-label* dos fármacos prescritos.

De acordo com a classificação ATC, os sistemas de órgãos que mais frequentemente motivaram uma prescrição *off-label* foram o “Aparelho Respiratório” (26,2%), “Anti-infecciosos para uso sistémico” (24,9%), “Sistema Nervoso” (12,0%), “Sistema Músculo-Esquelético” (11,2%) e “Aparelho Digestivo e Metabolismo” (8,2%) (Figura 3).

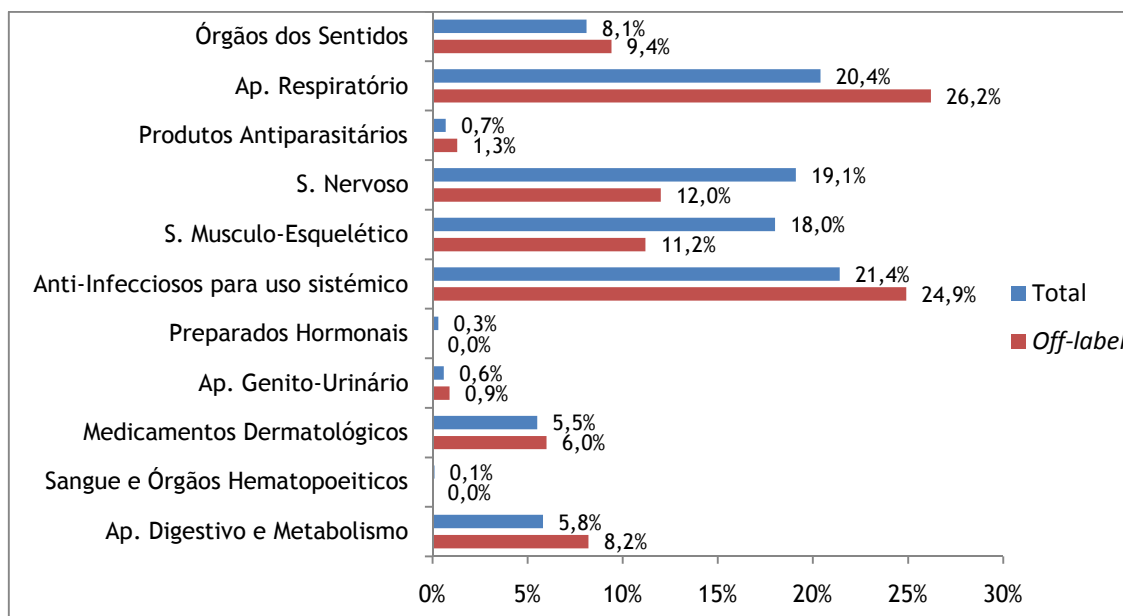


Figura 3: Classificação ATC dos fármacos prescritos e dos fármacos em uso *off-label*.

Em relação ao número total de fármacos, 60,0% dos fármacos incluídos no grupo dos “Produtos Antiparasitários”, 50,0% dos incluídos no grupo do “Aparelho Genito-Urinário” e 45,2% dos incluídos no grupo do “Aparelho Digestivo e Metabolismo” foram prescritos em regime *off-label* (Tabela 2).

Tabela 2: Grupos ATC que tiveram maior percentagem de prescrição *off-label* dentro do grupo.

Grupo ATC	<i>Off-label</i>	
	Sim n (%)	Não n (%)
Aparelho Digestivo e Metabolismo	19 (45,2)	23 (54,8)
Aparelho Genito-Urinário	2 (50,0)	2 (50,0)
Anti-infecciosos para Uso Sistémico	58 (37,4)	97 (62,6)
Produtos Antiparasitários	3 (60,0)	2 (40,0)
Aparelho Respiratório	62 (41,9)	86 (58,1)

Dos 92 diferentes fármacos prescritos, 60,0% (n=55) foram ocasionalmente usados em regime *off-label*. Os fármacos mais frequentemente prescritos em regime *off-label* foram amoxicilina + ácido clavulânico (11,6%), paracetamol (10,3%), amoxicilina (9,0%), ibuprofeno (8,6%) e salbutamol (6,4%), de acordo com os motivos apresentados na tabela 3.

Tabela 3: Motivo *off-label* dos 5 fármacos mais prescritos.

Fármaco	Motivo <i>off-label</i> (%)			
	Indicação	Idade	Dose	Frequência
Amoxicilina+ác.clavulânico	77,8	3,7	14,8	23,7
Paracetamol	0,0	54,2	41,7	4,2
Amoxicilina	19,0	19,0	38,1	23,8
Ibuprofeno	0,0	35,0	15,0	50,0
Salbutamol	46,7	20,0	33,3	0,0

A tabela 4 especifica as situações que mais frequentemente justificaram a prescrição em regime *off-label*, para os 5 fármacos mais prescritos pelos motivos indicados na tabela 3.

Tabela 4: Situações que mais frequentemente justificaram a prescrição em regime *off-label* para os 5 fármacos mais prescritos.

Fármaco	Motivo	Situação
Amoxicilina+ác.clavulânico	Indicação 77,8%	Augmentin ES® não está aprovado na amigdalite aguda.
Paracetamol	Idade 54,2%	Ben-U-Ron® 1g comprimidos destina-se a adultos com idade igual ou superior a 18 anos.
	Dose 41,7%	Dose máxima diária de 50 mg/kg de peso corporal.
Amoxicilina	Dose 38,1%	Dose mínima diária de 20 mg/kg de peso corporal.
Ibuprofeno	Frequência 50,0%	Deve ser administrado em intervalos de 6h ou 8h.
	Idade 35,0%	Não se recomenda Brufen® 400mg em crianças com idade inferior a 12 anos.
Salbutamol	Indicação 46,7%	Não tem indicação na tosse, diarreia e vômitos.

Tendo em conta a classificação ICD-10, as doenças que tiveram maior número de prescrição de fármacos *off-label* foram “Doenças do Aparelho Respiratório” (45,9%), “Doenças do Ouvido” (12%), “Doenças do Aparelho Digestivo” (11,6%), “Doenças da Pele” (9%) e “Doenças do Sistema Nervoso” (4,3%) (Figura 4).

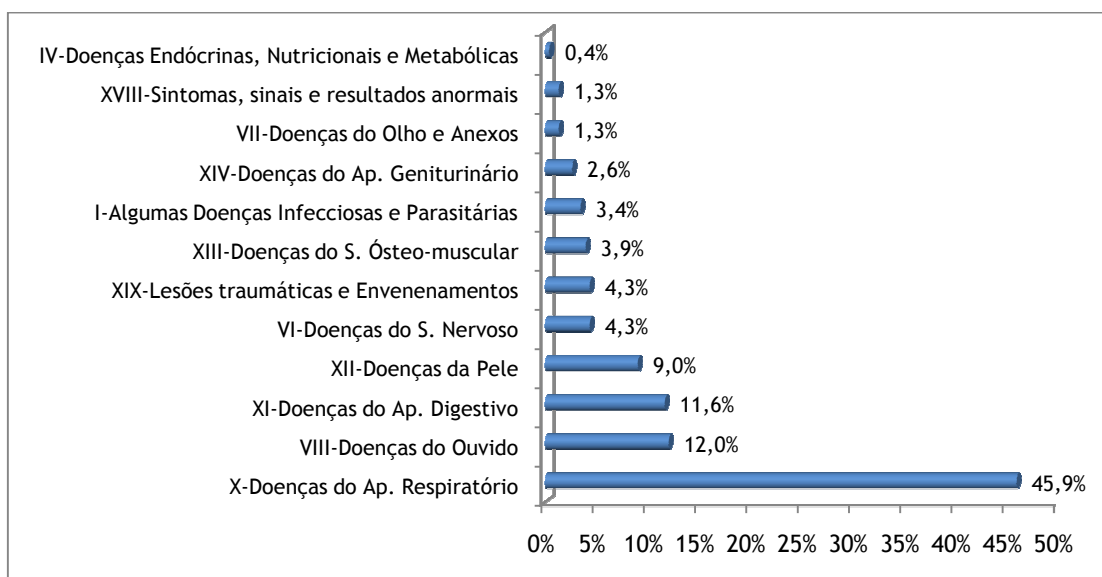


Figura 4: Classificação CID-10 das doenças que motivaram prescrição *off-label*.

5. Discussão e conclusões

O desenvolvimento de medicamentos adequados à população pediátrica enfrenta desafios de ordem ética, científica e regulamentar. A reduzida dimensão do mercado, porque a maioria da população pediátrica é uma população saudável, torna o desenvolvimento de medicamentos em pediatria ainda menos aliciante para a Indústria Farmacêutica. A utilização de fármacos em regime *off-label* é por isso frequente, legal e muitas vezes clinicamente apropriada. Em Portugal não se conhece, no entanto, a dimensão desta realidade nem os diagnósticos e medicamentos que mais frequentemente a motivam.

Na população estudada, observou-se uma prevalência de 28,1% de prescrição *off-label*. Das crianças que tiveram prescrição, 46,1% recebeu pelo menos 1 fármaco em regime *off-label*. Este resultado é semelhante ao encontrado num estudo realizado em França, em que 42,4% das crianças tratadas receberam pelo menos 1 fármaco em regime *off-label*. (33) No entanto, outros estudos obtiveram resultados diferentes, com taxas de 60%, 70% e por vezes superiores a 90% de uso *off-label*. (1, 12, 31, 36, 37)

A prescrição *off-label* (e respectivos motivos) foi identificada por confronto com a informação do RCM, tendo em conta a indicação terapêutica, idade, dose, frequência e via de administração. No entanto, em 20,6% dos casos a informação sobre a dose e a frequência prescritas não estavam disponíveis, pelo que essas prescrições apenas foram analisadas quanto à indicação e idade, o que pode justificar o valor inferior obtido, em relação a outros estudos efectuados.

Das 700 crianças estudadas, 61% receberam pelo menos um medicamento. A média de fármacos prescritos por episódio de urgência foi pequena ($1,7 \pm 0,88$), o que reflecte a tendência de prescrição de fármacos encontrada noutros estudos. (32) Cada vez mais se comprova que o recurso à urgência hospitalar é feito à custa de “falsas urgências”, consequência da resposta inadequada e insuficiente por parte dos Cuidados de Saúde Primários, da facilidade de acesso ao Serviço de Urgência e da escassa educação para a saúde das pessoas que continuamente recorrem à UP por situações auto-limitadas. Nestas condições, as decisões ponderadas benefício-risco levam os médicos a optar por não prescrever. Num estudo realizado numa UP em Portugal, verificou-se que 51,3% das crianças que recorreram ao serviço tiveram alta sem medicação. (38)

Dos fármacos prescritos, 32% foram usados em regime *off-label*. Um estudo conduzido por Hsien L. verificou que 31% das prescrições da UP eram *off-label*. (39) Outro estudo realizado em 5 países europeus obteve 37% de uso *off-label* na Alemanha, a Inglaterra e a Suécia

registaram percentagens inferiores (23% e 26% respectivamente) e percentagens superiores foram encontradas na Itália (66%) e Holanda (45%), sendo que 39% do total de fármacos prescritos eram usados em regime *off-label*. (29) No entanto, a comparação com outros estudos permitiu verificar que esta é uma percentagem com grande variação, resultado dos diferentes hábitos de prescrição de cada país, de diferentes definições de prescrição “*off-label*”, da heterogeneidade de metodologias de estudo adoptadas e das diferentes sub-especialidades pediátricas onde são efectuados os estudos. (19, 29) Em unidades de cirurgia pediátrica, terapia intensiva e cardiologia pediátrica é maior o número de fármacos prescritos devido à maior complexidade do tratamento, observando-se também uma taxa mais alta de prescrição em regime *off-label*. (19)

Relativamente à distribuição da prescrição por faixa etária, observamos que 50,3% dos lactentes receberam medicação e destes, cerca de metade tiveram prescrição em regime *off-label*. Nas faixas etárias seguintes, a percentagem de crianças e adolescentes que teve prescrição aumenta, no entanto, o número de fármacos prescritos em regime *off-label* diminui. Estes são dados concordantes com outros artigos, que concluíram que quanto mais nova é a criança, maior a probabilidade dos fármacos prescritos serem *off-label*. O tratamento em crianças com idade inferior a 2 anos é extremamente dificultado pela falta de evidência sobre segurança e eficácia de medicamentos nessa população. (2, 15, 36, 40) Nenhum dos 8 recém-nascidos teve prescrição, provavelmente resultado da conduta expectante adoptada por muitos médicos, que preferem vigiar a evolução clínica em vez de prescrever e, mais uma vez, do recurso exagerado à UP.

A maioria dos grupos ATC regista uso de fármacos *off-label*. No entanto, o “Aparelho Respiratório” foi o sistema com maior percentagem (26,2%) de prescrição em regime *off-label*, embora não fosse o grupo ATC mais frequentemente prescrito. O “Aparelho Respiratório” foi identificado noutros estudos como um dos sistemas com maior necessidade de investigação farmacoterapêutica, pela evidente escassez de fármacos aprovados na população pediátrica, nomeadamente anti-asmáticos, anti-histamínicos e fármacos para o tratamento das doenças respiratórias. (2, 32, 39, 41) Um estudo realizado na Holanda comprovou que 70% dos fármacos para doenças do Aparelho Respiratório não são autorizados para utilização em crianças, e muitos destes (80%) têm indicação unicamente em alguns grupos específicos de idade e peso. (42) Neste estudo, o salbutamol foi um dos cinco fármacos mais frequentemente prescritos em regime *off-label* e que pertence a este grupo ATC. Em 46,7% dos casos o salbutamol foi prescrito numa indicação diferente da aprovada pelo RCM. Noutros estudos, foi também identificado como um dos fármacos mais prescrito em regime *off-label*, embora os motivos responsáveis tenham sido a utilização fora da dosagem e da idade autorizadas. (1, 19, 29, 40) A indicação terapêutica aprovada pela AIM é limitada ao

controlo de rotina do broncospasmo crónico que não responde à terapêutica convencional e ao tratamento agudo da asma grave. No entanto, no nosso estudo observámos a prescrição frequente de salbutamol para episódios de origem respiratória como tosse e bronquiolite. Em relação à idade como motivo de prescrição *off-label* deste fármaco, estudos internacionais justificam-na com a falta de ensaios clínicos em crianças com idade inferior a 4 anos, enquanto outros mencionam a total ausência de informação em relação à população pediátrica, não sendo assim recomendada a sua prescrição. (1, 19, 40, 43) Em Portugal não há restrição de idade, sendo apenas referido que a sua “eficácia clínica por nebulização em lactentes com menos de 18 meses de idade é variável”. Deste modo, a prescrição de salbutamol nestas condições não foi considerada *off-label*.

Dos fármacos mais frequentemente prescritos, destaca-se a amoxicilina isolada ou em associação com ácido clavulânico, que em conjunto representam 20% do total de fármacos prescritos em regime *off-label*, sobretudo por modificação da indicação terapêutica e dose. Este facto poderá ser justificado pelo conhecimento insuficiente das propriedades e características dos antibióticos por parte do prescritor, desconhecendo a sua indicação e posologia no tratamento das infecções bacterianas nas diferentes idades pediátricas. Em várias ocasiões, o antibiótico foi prescrito em doses inferiores ao recomendado, o que pode reflectir o receio de RAM, preferindo reduzir a dose a seguir as recomendações do RCM. Esta é uma prática já mencionada noutros artigos. (24, 36) A prescrição fora da indicação para a qual o medicamento está aprovado pode reflectir uma prática de “medicina defensiva”. Algumas vezes, situações geradoras de incerteza aliadas à ansiedade e pressão dos cuidadores, podem resultar na prescrição de medicamentos em excesso e desnecessários. (44)

O motivo mais frequente de prescrição em regime *off-label* foi a dosagem incorrecta (28,2%), o que vai de encontro aos resultados publicados por outros artigos. (31, 32) Este era um resultado esperado tendo em conta que o ajuste das doses é necessário mesmo em fármacos que têm indicação pediátrica, uma vez que as diferenças farmacocinéticas são significativas mesmo com pequenas diferenças de idade. Alguns fármacos apenas têm duas dosagens pediátricas descritas no RCM: crianças com idade inferior a 12 anos e crianças com idade superior a 12 anos, em que na maioria das vezes é recomendada a dose de adulto. Estes são intervalos muito amplos, o que leva os médicos a ajustarem a dose de acordo com o peso corporal da criança, tornando a prescrição *off-label*, pois não respeita as recomendações do RCM. O salbutamol é um fármaco que retrata esta situação, tendo sido prescrito em regime *off-label* por modificação da dose em 33,3% dos casos. O paracetamol e o ibuprofeno, embora a sua utilização esteja bem documentada em crianças, são frequentemente usados em doses superiores ou inferiores às indicadas no RCM. É importante salientar que uma sobredosagem

aumenta o risco de RAMs, enquanto que uma dose inferior à recomendada pode não ser efectiva a nível terapêutico.

Os restantes motivos de prescrição em regime *off-label* analisados registaram frequências muito próximas, o que não corresponde aos dados observados noutras publicações, em que a modificação da dosagem é o motivo de prescrição *off-label* em mais de 50% dos casos. Uma primeira justificação para os resultados observados relaciona-se com a falta de informação dos registos clínicos já mencionada, que não permitiu em 20,6% dos casos classificar a prescrição dos fármacos quanto à dosagem e frequência. Outra causa envolve a metodologia aplicada, que embora coerente com o objectivo proposto, influencia os valores da caracterização de prescrição *off-label* quanto ao motivo. Ao iniciar a análise pela indicação terapêutica, seguida da idade, para determinar o estatuto “*off-label*” ou “*não off-label*”, apenas eram analisados quanto à dose, frequência e por último, via de administração, os fármacos ainda não incluídos nas duas primeiras categorias referidas, o que condiciona a interpretação dos resultados.

Da consulta de RCMs efectuada no âmbito do presente estudo, alguns aspectos merecem ser destacados. Em primeiro lugar, verifica-se que em grande parte dos RCMs não existe informação relativa à população pediátrica. Afirmações como “não se recomenda o uso em crianças” ou “sem evidência de eficácia em crianças” não traduzem uma razão específica para não se prescrever o fármaco nas crianças, mas sim a falta de informação disponível, uma vez que na maioria das situações a utilização do fármaco não foi simplesmente estudada nesta população. Esta situação transfere para o prescritor total compromisso com os resultados da utilização do fármaco em pediatria, ilibando o Laboratório produtor de responsabilidades, quer na investigação, quer na utilização.

Em segundo lugar, foram várias as situações em que foi necessário recorrer a mais do que uma fonte de informação para determinar as condições de aprovação de um fármaco (RCM, Folheto Informativo, Prontuário Terapêutico) o que traduz a falta de detalhe e concordância existente entre as mesmas. Esta é uma situação já observada noutros países. (12, 45) Por último, foram registados casos em que o medicamento genérico se encontra aprovado para mais indicações terapêuticas e intervalos de dosagem diferentes do medicamento de referência. Por exemplo, o mesmo fármaco, dependendo do fabricante, pode ter indicação para o ajuste da dose ser feito com base na idade, outras vezes no peso, tornando mais difícil prescrever sempre de acordo com o RCM. Conclui-se por isso que é de extrema importância proceder ao aperfeiçoamento dos RCMs, de modo a serem mais minuciosos e uniformizados entre marcas e com genéricos. Será também importante facilitar o acesso aos RCMs tornando a informação mais disponível para consulta rápida pelos médicos.

Este estudo identificou o uso *off-label* numa UP de um único hospital. De modo semelhante, outros estudos deverão ser realizados com o objectivo de identificar a prescrição *off-label* noutras áreas da Pediatria, como por exemplo no internamento, neonatologia, unidades de cuidados intensivos, cirurgia pediátrica, entre outras. Embora estes resultados necessitem de confirmação com amostras mais representativas, esta análise permite comprovar que a prescrição em regime *off-label* é uma prática presente e comum no nosso país. Este é o primeiro estudo realizado em Portugal, o que oferece um ponto de partida para a comparação com outros estudos internacionais. A amostra aleatória de 700 casos estudados representa uma população pediátrica de 15709 crianças que recorreu à UP ao longo de 10 meses (Janeiro a Outubro de 2010). As prescrições analisadas abrangeram um largo espectro de patologias e fármacos, no entanto algumas áreas como “Doenças do Sangue” e do “Aparelho Genito-Urinário”, ou fármacos como “Preparados Hormonais” e “Produtos Anti-parasitários” não se encontram bem representados, necessitando por isso de mais investigação sobre a sua utilização em pediatria.

Este estudo não tinha como objectivo determinar as causas da prescrição em regime *off-label* nem a existência de alternativas terapêuticas. Seria assim importante numa próxima investigação abordar estas duas questões e, paralelamente, determinar se os médicos têm conhecimento que a sua prescrição não obedece às recomendações estabelecidas pelo RCM. No futuro, seria igualmente importante analisar as consequências da utilização *off-label* (como a ocorrência de RAMs e a falta de efectividade) e disponibilizar mais evidência científica sobre o benefício-risco da utilização *off-label* de cada fármaco. É essencial estabelecer normas de orientação das decisões clínicas de adequação da prescrição em pediatria, contribuindo para a melhoria contínua desta prática. Neste âmbito, não podemos deixar de referir a importância dos médicos manterem registos clínicos actualizados e completos, que suportem investigação clínica de qualidade. Actualmente, encontra-se já disponível um algoritmo que permite determinar se a utilização de um fármaco *off-label* é apropriada ou não. (23) Também a este nível, e uma vez que nem todas as categorias de uso *off-label* apresentam o mesmo risco, devem ser estabelecidas recomendações quanto ao procedimento de consentimento informado apropriado a cada situação.

Em 2006, a EMA implementou regulamentação que tem por objectivo facilitar o desenvolvimento e o acesso a medicamentos de uso pediátrico, através da criação de incentivos dirigidos à Indústria Farmacêutica. Criou um Comité Pediátrico que é responsável pela avaliação científica e a aprovação de planos de investigação pediátrica apresentados pela Indústria Farmacêutica. Assim, a investigação clínica em pediatria deverá deixar de ser uma área adicional, realizada nas fases finais do desenvolvimento do medicamento, para se transformar numa parte integrada de todo o processo. Segundo estudos recentes, estas

medidas já começaram a surtir efeito, verificando-se um aumento do número de ensaios clínicos em pediatria, e consequentemente dos medicamentos com utilização aprovada em crianças. (46, 47)

Este estudo permite concluir que a prescrição em regime *off-label* é uma prática comum na nossa população pediátrica. Embora seja legal e em grande parte dos casos clinicamente apropriada e sem riscos para a criança, o seu uso deve ser baseado na evidência científica ou experiência médica. Na Europa foram implementadas medidas regulamentares bastante ambiciosas e promissoras. Espera-se assim que, num futuro próximo, venham a ser autorizados medicamentos especificamente desenvolvidos para crianças, tendo em conta as suas reais necessidades terapêuticas. É desejável que as crianças passem a ter um acesso mais facilitado às inovações terapêuticas, assegurando que são tratadas com medicamentos eficazes, sem exposição a riscos desnecessários.

6. Bibliografia

1. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006 Apr 1;136(13-14):218-22.
2. Muhlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jan;106(3):25-31.
3. Yaffe S, Aranda Je. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. Philadelphia: WB Saunders, 3rd edn; 2005.
4. Benedetti MS, Whomsley R, Canning M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly. *Drug Discov Today*. 2007 Aug;12(15-16):599-610.
5. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jul;48(1):15-8.
6. ICH Guidance E11: "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population" (CPMP/ICH/2711/99). [on-line]; Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>. [Accessed April 2010].
7. Amending Regulation EC No 1902/2006 on Medicinal Products for Paediatric Use. [on-line]; Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf. [Accessed April 2010].
8. Strolin Benedetti M, Baltés EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Jun;17(3):281-99.
9. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child*. 2003 May;88(5):369-71.
10. Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. *Arch Dis Child*. 2008 Mar;93(3):207-11.

11. Duarte D. Medicamentos para Crianças A realidade actual na União Europeia. Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde. 2006;3(1):9-18.
12. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. Indian J Pediatr. 2008 Nov;75(11):1133-6.
13. Venitz J, Sittner We. Appropriate Dose Selection - How to Optimize Clinical Drug Development. Springer; 2007.
14. Meadows M. Drug research and children. FDA Consum. 2003 Jan-Feb;37(1):12-7.
15. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. [Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study]. Arch Pediatr. 2009 Sep;16(9):1252-60.
16. Boos J. Off label use--label off use? Ann Oncol. 2003 Jan;14(1):1-5.
17. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi, L., et al. L'enfant et les médicaments: application à la prescription en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. 2005;13:181-185.
18. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Bottiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. Eur J Pediatr. 2007 Jun;166(6):527-32.
19. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr. 2005 Sep;164(9):552-8.
20. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Sep;66(9):919-27.
21. Kauffman RE. Essential drugs for infants and children: North American perspective. Pediatrics. 1999 Sep;104(3 Pt 2):603-5.
22. Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary? Pediatrics. 1999 Sep;104(3 Pt 2):593-7.
23. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Gaudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med J Aust. 2006 Nov 20;185(10):544-8.

24. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000 Dec;83(6):498-501.
25. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999 Sep;88(9):965-8.
26. Jonville-Bera AP, Bera F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 May;61(3):231-6.
27. Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatr Nurs*. 2007 Jan-Feb;33(1):64-70.
28. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 May-Jun;85(3):229-35.
29. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ*. 2000 Jan 8;320(7227):79-82.
30. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, Jr., et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Mar;161(3):282-90.
31. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-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*. 2009 Jun;34(3):277-87.
32. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Nov 20.
33. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Dec;54(6):665-70.
34. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - ICD-10. [on-line]; Available from: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> [Accessed April 2010].
35. Anatomical Therapeutic Chemical Code - ATC. [on-line]; Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed April 2010].

36. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Nov;61(10):775-9.
37. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:315-20.
38. Caldeira T, Santos G, Pontes E, Dourado R, Rodrigues L. O dia-a-dia de uma Urgência Pediátrica. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2006;1(37):1-4.
39. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci*. 2008 Oct;30(5):497-502.
40. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23(2):310-3.
41. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. [on-line]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf [Accessed April 2010].
42. 't Jong G, Eland IA, Strickerf BH, van den Anker J. Information for paediatric use of medicines in a product information compendium. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2001;4(4):148-51.
43. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. [Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Sep-Oct;79(5):397-402.
44. Melo M. A prevenção quaternária contra os excessos da Medicina. *Rev Port Clin Geral*. 2007;23:289-93.
45. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Sep;5(5):703-18.
46. Duarte D. Desenvolvimento de medicamentos em pediatria - Aprender com dez anos de regulamentação pediátrica nos EUA. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde*. 2007;5(1):11-23.

47. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1427-9.