
FARMACOVIGILÂNCIA E O USO *OFF LABEL*

PHARMACOVIGILANCE AND THE *OFF LABEL* USE

PAULA, Cristiane da Silva.^{1*}, MIGUEL, Obdúlio Gomes², MIGUEL, Marilis Dallarmi²

¹Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas UFPR

² Docente do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas UFPR

*Autor para correspondência: Cristiane da Silva Paula. E-mail: crisspaula@onda.com.br

RESUMO:

A Farmacovigilância é a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos, utilizada para obter informações sobre o uso real do fármaco para determinada indicação, assim como o aparecimento de efeitos indesejáveis. Ações de farmacovigilância são fundamentais quando o medicamento é utilizado para uma indicação não aprovada ou *off label*, principalmente pela falta de informações relacionadas à segurança e eficácia do mesmo contribuindo com as autoridades sanitárias nas tomadas de decisões.

Palavras chave: farmacovigilância, uso *off label*, medicamentos

ABSTRACT:

Pharmacovigilance is the science and activities relating to the identification, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem, used to obtain information about the actual use of the drug for a particular indication, as well as the appearance of undesirable effects. Shares of pharmacovigilance are crucial when the drug is used for an unapproved indication or off label, mainly by the lack of information regarding the safety and efficacy contributing to the health authorities in making decision.

Keywords: Pharmacovigilance, off label use, drugs

1. INTRODUÇÃO

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

doenças agudas ou crônicas (FIGUERAS; NAPCHAN; MENDES, 2002).

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

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

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Registro de medicamentos no Brasil

Para ser comercializado no Brasil todo medicamento deve ser registrado no Ministério da Saúde (BRASIL, 1976). Os estudos realizados para solicitação do registro e liberação de um medicamento no mercado são divididos em duas fases, a pré-clínica (não clínica) e a clínica. A fase pré-clínica de uma pesquisa é realizada em modelos celulares e animais, e deve gerar informações que permitam justificar a realização de pesquisas em seres humanos, em resumo deve demonstrar possíveis aplicações terapêuticas e prever alguns riscos. A pesquisa pré-clínica deve fornecer também informações toxicológicas (aguda e crônica) sobre o novo fármaco (BRASIL, 1997).

A pesquisa clínica no Brasil é regulamentada pelas Resoluções nº 196/96 (BRASIL, 1996) e nº 251/97 (BRASIL, 1997) do Conselho Nacional de Saúde (CNS). É obrigatória e deve atender exigências éticas e científicas, como por exemplo, o consentimento livre e esclarecido dos indivíduos envolvidos além de estar fundamentada em experimentações prévias que comprovem eficácia e segurança para uma situação clínica específica. Toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser avaliada por um Comitê de Ética e Pesquisa que emite um parecer sobre o estudo,

visando à proteção contra danos e abusos (BRASIL, 1996).

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

2.2 Uso *off label* de medicamentos

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

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

Um dos motivos que pode gerar esta situação é que durante o desenvolvimento de um novo medicamento, o fármaco pode ser promessa para diversos usos, e as empresas escolhem uma ou duas condições para focalizar a investigação. A facilidade de aprovação é o fator mais importante nessa decisão, e a empresa pode solicitar a aprovação para uma indicação restrita no sentido de aumentar a velocidade de entrada do medicamento no mercado. Em resumo, um

aprovada para ser um “chamariz” enquanto uma extensa campanha *off label* não é divulgada aos reguladores. O fato é que depois que um medicamento é aprovado para uma indicação, promoção aprovada e *off label* podem ocorrer concomitantemente (BERMAN, MELNICK, 2008).

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

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

2.3 Farmacovigilância

A Farmacovigilância é a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer outro problema relacionado a medicamentos, utilizada para obter informações sobre o uso real do fármaco para determinada indicação, assim como a aparição de efeitos indesejáveis (SEVALHO, 2003). RAM inclui não somente aquelas reações que ocorrem durante o uso normal do medicamento, mas também devido ao uso *off label* (WHO, 2007).

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

Entre as estratégias em curso, a ANVISA possui os programas de Hospitais Sentinelas e Farmácias Notificadoras para obter informação sobre o desempenho e segurança de produtos para saúde (ANVISA, 2005c). O profissional de saúde, ante as queixas dos usuários, notifica ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) problemas relacionados aos medicamentos que é então encaminhado para o UMC (ANVISA, 2005b). Nesta perspectiva, destaca-se a importância da notificação de RAMs pelo uso aprovado e *off label* de medicamentos além da importância de

promover um acompanhamento especial por parte dos farmacêuticos aos pacientes que utilizam medicamentos com indicações diferentes das que foram aprovadas. Complementando, em 2009 foi publicada uma resolução da ANVISA que obriga os detentores de registro de medicamentos a desenvolver ações de farmacovigilância no Brasil (BRASIL, 2009).

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

Exemplificando, o analgésico Duract[®] (bromfenac), foi aprovado para tratamento da dor aguda, por curto período (menos de dez dias), contudo, alguns médicos prescreveram Duract[®] de forma *off label* por longa duração. Este uso prolongado, diferente do recomendado causou insuficiência hepática, e retirada do mercado menos de um ano após sua aprovação. Outro exemplo é o supressor de apetite Pondimin[®] (fenfluramina), aprovado para utilização em curto prazo, foi amplamente prescrito associado à fentermina e utilizado em longo prazo. A combinação "fenfluramina-fentermina" foi extensamente prescrita para tratamento da obesidade de forma *off label*, antes de ser descoberta sua capacidade de danificar a válvula cardíaca (WILKES, 2008).

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

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

A incidência de RAMs relacionadas ao uso *off label* de medicamentos, observada em um estudo prospectivo de farmacovigilância feito em pacientes

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

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

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

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

Um estudo realizado em um hospital de referência pediátrica no Brasil investigou a potencial relação entre o uso *off label* do medicamento e efeitos adversos.

Ao todo, 8 em cada 10 crianças receberam uma prescrição de medicamentos sem licença ou *off label*. De um total de 1450 prescrições, 623 (43%) envolveram tanto uso licenciado (80) como *off label* (543). O tipo mais frequente de uso *off label* encontrado foi dose/frequência, sendo que antibióticos ceftriaxona e oxacilina estavam envolvidos em 73% e 86% respectivamente, em prescrições com doses acima das recomendadas. No entanto, ao analisar os casos, Santos *et al.* (2008) concluíram que como os medicamentos foram principalmente prescritos para crianças com pneumonia grave, a dose mais elevada é justificável. Paracetamol, em contrapartida, foi administrado em 64% dos casos em uma dosagem menor, o que pode levar a gestão inadequada da dor ou febre. Além disso, o uso *off label* do medicamento foi associado a um risco 2,4 vezes maior de ocorrência de RAMs (SANTOS *et al.*, 2008).

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

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

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

A grande importância do acompanhamento do paciente é investigar a possibilidade da ocorrência de RAM desconhecida ou pouco descrita na literatura contribuindo com as autoridades sanitárias nas tomadas de decisões relacionadas à segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos (ZUBIOLI, 2001).

3. CONCLUSÃO

O uso *off label* de medicamentos é uma realidade mundial portanto ações de farmacovigilância são fundamentais para auxiliar as autoridades sanitárias nas tomadas de decisões.

4. REFERÊNCIAS

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

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

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

ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA **Farmacovigilância - Projeto Hospital Sentinela – 2005c**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servico_saude/hsentinela/index.htm. Acesso em: 06/06/2008.

ANVISA-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Registro de Medicamentos – 2005d**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/consultores.htm>>. Acesso em: 06/06/2008.

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

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

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

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

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

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

BRASIL. RDC nº4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 11 fev. 2009. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 15/03/2014.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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