

# Para além da bula: Prescrição “off-label” na patologia alergológica em idade pré-escolar

*Beyond the leaflet: Off-label prescription for allergic disease in pre-school children*

Data de receção / Received in: 31/07/2012

Data de aceitação / Accepted for publication in: 05/10/2012

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (1): 9-18

António Jorge Cabral, Mário Morais-Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Nota: Prémio SPAIC – Bial-Aristegui 2012 (1.º Prémio)

## RESUMO

**Introdução:** Diversos estudos têm demonstrado que a utilização “off-label” de fármacos é habitual em crianças com patologia alergológica. Em Portugal, existem poucos estudos referentes a esta temática e nenhum específico de fármacos para tratamento de doenças alérgicas. **Objetivos:** Caracterização da prescrição “off-label” de fármacos para asma, rinite alérgica e eczema atópico em crianças em idade pré-escolar observadas num ambulatório diferenciado de Imunoalergologia. **Métodos:** Revisão de processos clínicos de crianças com idade igual ou inferior a 6 anos seguidas na consulta de Imunoalergologia, com fenótipos de asma e/ou rinite alérgica e/ou eczema atópico num total de 500 doentes observados consecutivamente de Janeiro a Junho de 2012. Os dados colhidos incluíam género, idade, diagnóstico e fármacos prescritos com as respectivas doses. **Resultados:** Obtiveram-se um total de 1224 prescrições. Os fármacos mais prescritos foram os anti-histamínicos orais (34,6%) seguidos dos anti-leucotrienos (22,6%), dos corticóides tópicos nasais (20,3%) e dos corticóides inalados (17,7%). Do total de prescrições, 422 (34,5%) foram consideradas “off-label”, para a idade (62,6%), a dose (31,7%) ou a indicação (5,7%), sendo a mometasona, a fluticasona e a levocetirizina os fármacos mais prescritos nesta condição. A utilização “off-label” foi mais frequente nas crianças com menos de 2 anos, com 73,5% das prescrições. **Conclusões:** O uso “off-label” de fármacos anti-alérgicos em idade pediátrica para o tratamento da asma, da rinite alérgica e do eczema

atópico é elevado por falta de ensaios clínicos. Isto pode dever-se a vários factores, nomeadamente pelo baixo interesse financeiro da indústria farmacêutica, a necessidade de técnicas e equipamentos apropriados e a existência de implicações éticas. Porém, a administração “off-label” não é necessariamente incorrecta, estando contemplada em várias recomendações terapêuticas. Os estudos controlados randomizados são limitados por dificuldades metodológicas, daí a necessidade de mais estudos observacionais para a avaliação da segurança e eficácia dos fármacos usados em idade pediátrica.

**Palavras-chave:** Asma, criança, eczema atópico, lactente, pré-escolar, prescrição “off-label”, rinite.

## ABSTRACT

**Background:** Several studies have demonstrated that off-label use of medication is common in children with allergic disease. In Portugal, few studies refer to this subject and none have specifically studied drugs used in allergic disease. **Objectives:** Characterization of off-label prescription for asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in preschool children accompanied in an immunology consultation. **Methods:** Revision of clinical files of children 6 years old and under accompanied in an immunology consultation with phenotypes of asthma and/or allergic rhinitis and/or atopic eczema in a total of 500 patients, consecutively observed from January to June 2012. The data collected included gender, age, diagnosis and prescriptions with respective daily dosage. **Results:** A total of 1224 prescriptions were registered. The most prescribed medications were oral antihistamines (34.6%), antileucotrienes (22.6%), topical nasal steroids (20.3%) and inhaled steroids (17.7%). From the total of prescriptions, 422 (34.5%) were considered off-label, for age (62.6%), dosage (31.7%) or clinical indication (5.7%). Mometasone, fluticasone and levocetirizine had the most off-label prescriptions. Off-label use was more frequent in children younger than 2 years with 73.5% of all prescriptions at this age. **Conclusions:** Off-label use of anti-allergy drugs in pediatrics for the treatment of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema is high due to lack of clinical trials. This happens for a several reasons, namely the low economic interest from the pharmaceutical companies, the need for age-appropriate equipment and techniques and the presence of ethical issues. However, these prescriptions aren't necessarily wrong and are recommended in many guidelines. Randomized controlled studies are limited by methodological difficulties creating the need for more observational studies in order to further evaluate the safety and efficacy of drugs used in children.

**Keywords:** Asthma, atopic eczema, child, infant, off-label prescription, preschool, rhinitis.

## INTRODUÇÃO

Vários fármacos utilizados no tratamento de patologia alergológica não estão estudados para a população pediátrica, principalmente nas crianças mais jovens e, em especial, nos lactentes. No entanto, a utilização “off-label”, isto é, fora das indicações autorizadas

pelas autoridades reguladoras, seja por grupo etário, por dosagem ou pela indicação clínica<sup>1</sup>, é frequente em patologia pediátrica muito prevalente como é o caso da asma, da rinite alérgica ou do eczema atópico. Esta situação relaciona-se com a dificuldade na realização de ensaios clínicos nesta população devido a considerações práticas e a implicações éticas<sup>2</sup>. A prescrição “off-label” é estimada

entre 11 a 37% em crianças tratadas em ambulatório e chega a 62% em internamento<sup>3</sup>. O principal problema com esta utilização é o aumento do risco da ocorrência de reacções adversas<sup>4</sup>. Além disso, em crianças muito jovens e lactentes, o risco de erros na prescrição, particularmente de dosagem, está consideravelmente aumentado<sup>5</sup>. Porém, a administração de fármacos “off-label” não é necessariamente incorrecta<sup>6</sup> podendo ser apropriada em certas situações clínicas quando não existe alternativa terapêutica e os benefícios superam os potenciais riscos, tal como acontece quando os tratamentos convencionais não permitem alcançar o controlo das manifestações clínicas e/ou funcionais<sup>7</sup>. Fornece ainda novos dados sobre a eficácia e segurança da sua utilização<sup>8</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado consistentemente que esta utilização em crianças é habitual. Um estudo de coorte, realizado em cuidados de saúde primários na Holanda, avaliou as prescrições de fármacos respiratórios em 2502 crianças concluindo que quase 37% eram “off-label” e, deste grupo, 39% eram prescrições de fármacos para tratamento de asma<sup>9</sup>. O estudo TEDDY que comparou o uso de fármacos anti-asmáticos em crianças na Holanda, Itália e Reino Unido, verificou que o uso “off-label” de  $\beta_2$  agonistas e de corticóides inalados é frequente, alcançando 80% das prescrições da budesonida inalada em Itália<sup>10</sup>.

Em Portugal existem poucos estudos referentes à utilização “off-label” de fármacos em idade pediátrica e nenhum relacionado especificamente com fármacos para tratamento de patologia alergológica.

## OBJECTIVOS

Para contribuir para o conhecimento sobre esta relevante problemática, os autores pretenderam caracterizar a prescrição “off-label” de fármacos utilizados no controlo da asma, da rinite alérgica e do eczema atópico em crianças em idade pré-escolar seguidas num ambulatório diferenciado de Imunoalergologia.

## MÉTODOS

Procedeu-se à revisão de processos clínicos de crianças com idade igual ou inferior a 6 anos seguidas na consulta de Imunoalergologia, após referenciação, com fenótipos de asma, rinite alérgica e eczema atópico, com predomínio de apresentações clínicas moderadas a graves. Foram analisadas consecutivamente as consultas efectuadas pelos autores, desde o início de Janeiro de 2012, até se obter uma amostra de 500 doentes (Junho 2012).

Os dados colhidos incluíam género, idade, diagnóstico e fármacos de controlo prescritos na consulta considerada e por um período mínimo de 2 semanas, bem como as respectivas doses. Não foram considerados os fármacos utilizados apenas como tratamentos de agudização. Os fármacos incluídos foram classificados da seguinte forma: 1) corticóides inalados (CI); 2) corticóides tópicos nasais (CN); 3)  $\beta_2$  agonista de longa acção (BL); 4) anti-histamínicos orais (AH); 5) anti-leucotrienos orais (AL); 6) imunomoduladores tópicos (IT).

As indicações autorizadas para cada um dos fármacos estão disponibilizadas pelo Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed)<sup>11</sup>, tendo sido as mesmas confirmadas pelos laboratórios responsáveis pela produção e distribuição dos fármacos estudados, os quais foram sistematicamente inquiridos pelos autores, não se tendo verificando discrepâncias (Quadro 1).

A divisão por grupo etário foi baseada nas definições fornecidas pela *European Medicines Agency* (EMA)<sup>12</sup>. Como tal, a amostra foi dividida em 2 grupos: 1) menos de 2 anos; 2) 2 aos 6 anos. Apesar da EMA considerar um grupo de recém-nascidos (menos de 1 mês de idade), este não foi considerado pela inexistência de doentes neste grupo etário.

## Análise estatística

Comparações estatísticas foram realizadas com recurso ao programa estatístico IBM SPSS *Statistics* versão 19.0

**Quadro 1.** Fármacos usados no tratamento de asma / rinite alérgica / eczema atópico – autorizações de administração de acordo com a idade e dose. Fonte: Infarmed, I.P.<sup>11</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Idade mínima</b>	<b>Dose máxima</b>
<b>Corticóides inalados</b>	Budesonida	2 anos	400µg/dia – 2 a 7 anos
	Fluticasona	12 meses	200µg/dia – 1 aos 4 anos; 400µg/dia – 4 aos 16 anos
<b>Corticóides tópicos nasais</b>	Budesonida	6 anos	400µg/dia
	Furoato de fluticasona	6 anos	55µg/dia
	Mometasona	6 anos	100µg/dia
<b>β2 agonistas de longa acção*</b>	Salmeterol	4 anos	100µg/dia
<b>Anti-histamínicos orais</b>	Cetirizina	2 anos	5mg/dia – 2 a 6 anos; 10mg/dia – 6 a 18 anos
	Levocetirizina	2 anos	2,5mg/dia – 2 a 6 anos; 5mg/dia – acima dos 6 anos
	Loratadina	2 anos	5mg/dia – 2 a 6 anos; 10mg/dia – 6 a 18 anos
	Desloratadina	12 meses	1,25mg/dia – 1 a 5 anos; 2,5mg/dia – 6 a 12 anos
	Ebastina	2 anos	2,5mg/dia – 2 a 5 anos; 5mg/dia – 6 a 11 anos
	Cetotifeno	6 meses	0,1 mg/kg/dia – 6 meses a 3 anos; 2mg/dia – acima dos 3 anos
<b>Anti-leucotrienos orais</b>	Montelucaste	6 meses	4mg/dia – 6 meses a 5 anos; 5mg/dia – 6 a 14 anos
<b>Imunomoduladores de uso tópico</b>	Pimecrolimus	2 anos	

\* Usado sempre em associação com fluticasona – autorizações idênticas ao uso isolado

(2010, Chicago, Estados Unidos) sendo considerado significativos intervalos de confiança de 95% com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram verificados os processos de 500 doentes (Quadro 2) correspondendo a um total de 1224 prescrições de tratamentos de controlo. Os fármacos mais prescritos foram os anti-histamínicos orais (34,6%) seguidos dos anti-leucotrienos (22,6%), dos corticóides tópicos nasais

**Quadro 2.** Descrição da população estudada

		<b>Total (%)</b>
<b>Género</b>	Feminino	195 (61)
	Masculino	305 (39)
<b>Idade</b>	< 2 anos	80 (16)
	2 – 6 anos	420 (84)
<b>Diagnóstico</b>	Asma brônquica	238
	Rinite alérgica	350
	Eczema atópico	35

(20,3%), dos corticóides inalados (17,7%), da associação corticóide inalado com  $\beta_2$  agonista de longa acção (4,6%) e, por fim, dos imunomoduladores tópicos (0,2%). Os fármacos mais utilizados foram o montelucaste (22,6%), a levocetirizina (17,1%), a mometasona (17,1%) e a fluticasona (17,0%) (Quadro 3).

Do total de prescrições, 802 (65,5%) estavam autorizadas para uso em crianças e foram utilizadas de acordo com as indicações formais aprovadas. As restantes 422 (34,5%) foram consideradas “off-label”, quer para a idade (62,6%), quer para a dose (31,7%) ou pela indicação clínica (5,7%), sendo a mometasona, a fluticasona e a levocetirizina os fármacos mais prescritos nesta condição (Quadro 3). A mometasona está autorizada apenas em crianças com mais de 6 anos sendo por isso usada frequentemente em

“off-label”. O mesmo se passa com a levocetirizina cuja autorização abrange apenas crianças com mais de 2 anos. Em relação à fluticasona, a sua utilização “off-label” está associada à prescrição superior à dosagem aprovada. Apenas o montelucaste foi prescrito fora da sua indicação clínica visto que antes dos 2 anos apenas pode ser usado como terapêutica adjuvante no tratamento preventivo de asma, não tendo indicação autorizada em monoterapia<sup>11</sup>.

Avaliando os fármacos por categorias, destaca-se a utilização “off-label” dos corticóides tópicos nasais com mais de 75% das prescrições efectuadas nesta condição (Quadro 4) e sempre por limitação de idade. Salienta-se ainda que a utilização do pimecrolimus (imunomodulador tópico) em casos de eczema atópico grave, sempre em “off-label” pela idade, apesar da sua prescrição ter sido

**Quadro 3.** Volume total de prescrições estudadas

Classe	Fármaco	Prescrição					
		Total	“Off-label”				
			Total	%	Idade	Dose	Indicação
CI	Budesonida	9	1	11,1%	1	–	–
	Fluticasona	208	94	45,2%	–	94	–
CN	Budesonida	11	9	81,8%	9	–	–
	Furoato de fluticasona	28	12	42,9%	12	–	–
	Mometasona	209	168	80,4%	168	–	–
BL	Salmeterol	56	17	30,4%	17	–	–
AH	Cetirizina	115	16	13,9%	6	10	–
	Levocetirizina	209	52	24,9%	48	4	–
	Loratadina	3	0	0%	–	–	–
	Desloratadina	53	19	35,8%	–	19	–
	Ebastina	5	5	100,0%	–	5	–
	Cetotifeno	38	1	2,6%	–	1	–
AL	Montelucaste	277	25	9,0%	–	1	24
IT	Pimecrolimus	3	3	100,0%	3	–	–
<b>Totais</b>		<b>1224</b>	<b>422</b>	<b>34,5%</b>	<b>264 (62,6%)</b>	<b>134 (31,7%)</b>	<b>24 (5,7%)</b>

Resultados em n, excepto quando assinalado. CI: Corticóides inalados; CN: Corticóides nasais tópicos; BL:  $\beta_2$  agonista de longa acção; AH: anti-histamínico oral; AL: anti-leucotrieno; IT: Imunomodulador tópico

**Quadro 4.** Prescrições de acordo com idade e categoria do fármaco

		Total	Autorizado		"Off-label"				
			Total	%	Total	%	Idade	Dose	Indicação
Grupo etário	< 2 anos	181	48	26,5	133	73,5	68	41	24
	2 - 6 anos	1043	754	72,5	289	27,5	195	94	–
Categoria fármaco	CI	217	122	56,2	95	43,8	1	94	–
	CN	248	59	23,8	189	76,2	189	–	–
	CI+BL	56	39	69,6	17	30,4	17	–	–
	AH	423	330	78,0	93	22,0	54	39	–
	AL	277	252	91,0	25	9,0	–	1	24
	IT	3	–	–	3	100	3	–	–

Resultados em n, excepto quando assinalado. CI: Corticóides inalados; CN: Corticóides nasais tópicos; BL: β2 agonista de longa acção; AH: anti-histamínico oral; AL: anti-leucotrieno; IT: Imunomodulador tópico

reduzida, isto é, apenas foi efectuada em 3 doentes de 8, 10 e 12 meses de idade.

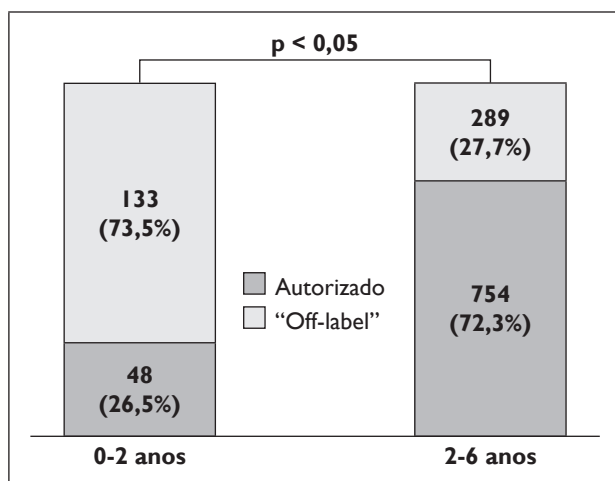
Apesar da prescrição nas crianças com menos de 2 anos ser inferior à das crianças do grupo etário imediatamente superior, a utilização "off-label" foi muito mais frequente neste grupo (Figura 1). Até 73,5% da prescrição

nesta idade foi "off-label" enquanto que no grupo de maior idade alcançou 27,7% (Quadro 4), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). De salientar que, exceptuando uma, todas as crianças com menos de 2 anos receberam pelo menos uma prescrição "off-label".

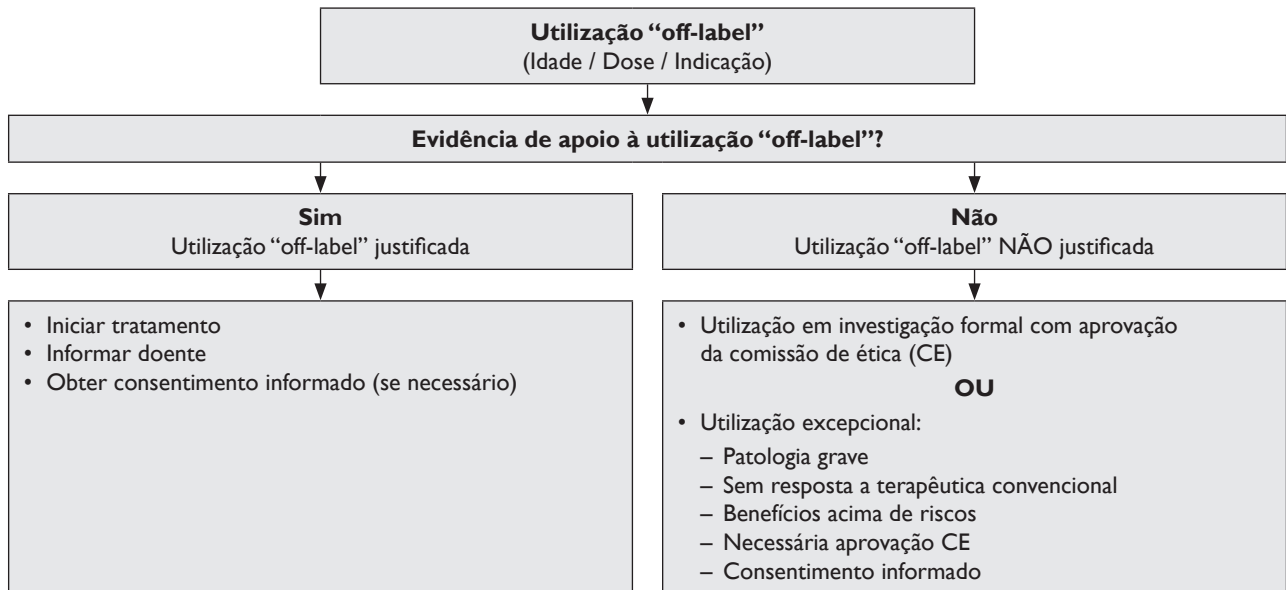
## DISCUSSÃO

Este estudo, efectuado numa consulta de referência, fornece informação original e detalhada sobre a prescrição nacional "off-label" em patologia muito prevalente na população pediátrica, nomeadamente na asma, na rinite alérgica e no eczema atópico. Verificou-se uma utilização frequente de fármacos nesta condição (34,5%), particularmente em crianças com menos de 2 anos, com mais de 73% do total de prescrições neste grupo. Isto deve-se ao facto de dados sobre segurança e eficácia dos fármacos nesta idade serem escassos por falta de ensaios clínicos.

A falta de investigação clínica na população pediátrica, principalmente na primeira infância, deve-se a um conjunto variado de factores e tem de ser avaliada por várias



**Figura 1.** Utilização de fármacos autorizados vs "off-label" de acordo com idade. Resultados em n (%)



**Figura 2.** Avaliação da utilização apropriada de fármacos em “off-label”. Adaptado de Grazarian *et al.*<sup>1</sup>

perspectivas<sup>2,13</sup>. A indústria farmacêutica vê a aprovação da extensão das indicações a esta população como de baixo interesse financeiro, com apenas alguns fármacos a constituírem um mercado suficientemente alargado para suscitar interesse, pelo que não surpreende que os mais adequadamente estudados sejam as vacinas anti-infecciosas e alguns medicamentos antibióticos de largo espectro de acção. São necessárias técnicas médicas específicas e equipamentos apropriados para investigação clínica em idade pediátrica. Procedimentos simples em adultos, como colheitas sanguíneas, entre outras intervenções minimamente invasivas, podem não ser tão fáceis de executar ou de autorizar em crianças. Por fim, a existência de implicações éticas ainda mais complexas, como os potenciais riscos da intervenção terapêutica, dificulta imenso a realização de ensaios clínicos nestas idades<sup>14</sup>. A investigação clínica de medicamentos na população pediátrica é regulada por normas internacionais (ICH E11), nomeadamente europeias (EC n.º 1902/2006), que estabelecem os requisitos específicos para a protecção das crianças nos ensaios clínicos<sup>15,16</sup>. No entanto o regulamento actual da EMA visa incentivar a investigação e desenvolvimento de medica-

mentos na idade pediátrica e a melhoria da informação disponível sobre estes, através da atribuição de benefícios para a indústria farmacêutica tais como extensão do período de exclusividade de patente<sup>17,18</sup>. No entanto a maioria dos fármacos disponíveis no mercado continua a não ser testada especificamente em crianças, particularmente nas mais novas. Em Portugal, o Infarmed dispõe de comissões especializadas, nomeadamente da Comissão de Avaliação de Medicamentos, à qual compete a emissão de pareceres sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das autorizações de introdução no mercado (AIM). É da sua responsabilidade a apreciação e aprovação dos Resumos de Características dos Medicamentos (RCM). Contudo, não compete ao Infarmed pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos fora do que consta nos respectivos RCM, sendo esta utilização da exclusiva responsabilidade do médico prescriptor<sup>19</sup>.

Neste estudo demonstrou-se um grande número de prescrições “off-label”; no entanto estes valores têm de ser interpretados com precaução por poderem sugerir que se trata de prescrições inadequadas. A administração de fármacos “off-label” não é necessariamente incorrecta<sup>6</sup>

e está inclusive contemplada em várias recomendações terapêuticas nacionais e internacionais que incluem a idade pediátrica, não existindo qualquer referência à utilização “off-label” dos diferentes fármacos<sup>20</sup>. Este facto, no entanto, não autoriza clinicamente ou legalmente a sua utilização, apesar de a suportar. Esta utilização é frequentemente necessária e apropriada devendo ser avaliada de acordo com as indicações, as alternativas terapêuticas e as considerações de risco-benefício (Figura 2). Claro que a sua utilização deverá implicar sempre a obtenção de consentimento informado. Mas se o uso de fármacos “off-label” não carece de consentimento informado assinado pelo doente ou representante legal, será então o consentimento verbal suficiente? Nas prescrições estudadas pelos autores, foi sistematicamente indicada e justificada, aos pais ou aos seus prestadores de cuidados, a utilização “off-label” do medicamento bem como a necessidade clínica para a sua administração, a qual foi invariavelmente autorizada após os esclarecimentos solicitados. Este tipo de informação é fulcral para a adesão do doente, da sua família e de outros prestadores de cuidados, mas é frequentemente omitida. Um questionário realizado no Reino Unido revelou que a maioria dos pediatras não obtinha um consentimento informado nem avisavam os pais da prescrição “off-label”, o que pode configurar uma má prática clínica<sup>21</sup>.

Das prescrições efectuadas, salienta-se a utilização “off-label” muito frequente de um dos corticóides tópicos nasais, a mometasona. O motivo deve-se na totalidade à utilização por grupo etário, já que se encontra autorizada apenas em crianças com mais de 6 anos. Esta imposição é feita pela EMA ao mesmo tempo que a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) já autoriza a uso deste corticóide em crianças mais novas, isto é, acima dos 2 anos<sup>22</sup>. Apesar da discrepância de indicações, o facto de uma instituição como a FDA, responsável pela regulamentação de fármacos nos Estados Unidos, ter já autorizado uma utilização mais abrangente deste medicamento, confere uma segurança adicional à prescrição “off-label” na Europa. Se as indicações fossem idênticas, a percentagem de prescrição “off-label” da mometasona seria de apenas 4,3%.

O mesmo pode ser referido em relação ao uso de alguns anti-histamínicos, em particular a levocetirizina, cujo uso “off-label” foi de aproximadamente 25% e quase na totalidade por utilização abaixo da idade autorizada. A FDA aprova, desde 2009, a prescrição deste fármaco em crianças e lactentes a partir dos 6 meses<sup>22</sup>, após a publicação de ensaios a longo prazo que demonstraram a sua eficácia e segurança nesta faixa etária<sup>23-25</sup>. Em Portugal, a aprovação mantém-se apenas em crianças com mais de 2 anos<sup>11</sup>.

Em relação ao uso de imunomoduladores tópicos como o pimecrolimus, foi prescrito em apenas 3 doentes, porém em todos foi utilizado em “off-label” pela idade apesar do seu uso ser justificado pela gravidade clínica do eczema atópico. Esta patologia surge em aproximadamente 60% dos doentes antes dos 12 meses de idade<sup>26,27</sup>, no entanto, a utilização de IT só está aprovada a partir dos 2 anos, tanto pela FDA como pela EMA<sup>11,22,28</sup>. Esta limitação foi imposta por não existirem actualmente estudos de segurança a longo prazo considerados suficientes para a sua aprovação em crianças mais novas. As preocupações das entidades reguladoras são baseadas no risco teórico de imunossupressão sistémica que deriva da utilização oral dos inibidores da calcineurina, como o pimecrolimus ou o tacrolimus, em doentes transplantados e da existência de casos raros de malignidade associados a esta administração<sup>29</sup>. No entanto, dados farmacocinéticos obtidos em ensaios clínicos realizados em crianças com menos de 2 anos, não sugerem concentrações sistémicas suficientemente altas para causarem imunossupressão, ao contrário da sua administração oral, nem evidenciam correlação entre esta concentração e a percentagem de superfície corporal tratada ou a duração de tratamento<sup>30,31</sup>. Do mesmo modo, não se verificou interferências no desenvolvimento da resposta imune normal à vacinação<sup>32</sup>. Além da extrema eficácia demonstrada, estes ensaios demonstram dados de segurança dos IT no tratamento de eczema atópico a curto prazo sendo ainda necessário uma vigilância mais extensa para se averiguar a segurança a longo prazo. Porém, desde a introdução no mercado em 2001, não foi estabelecida relação causal entre uso de pimecrolimus e malignidade<sup>29</sup>.



## CONCLUSÃO

Com este estudo, inovador no nosso país, comprovámos que o uso “off-label” de fármacos anti-alérgicos em idade pré-escolar para o tratamento da asma, da rinite alérgica e do eczema atópico, é elevado; existindo poucos estudos de segurança a longo prazo, as implicações inerentes a este tipo de administração tornam-se evidentes. O Comité Pediátrico da EMA elaborou uma lista de fármacos administrados actualmente em idade pediátrica e com necessidade urgente de informações de farmacocinética, eficácia e segurança na qual se inclui a fluticasona e o montelucaste, entre outros<sup>33</sup> e onde também deverão estar incluídos os anti-histamínicos. O método de referência são estudos controlados randomizados, sendo estes limitados por dificuldades metodológicas, daí a necessidade de desenvolver estudos observacionais suficientemente alargados, após introdução no mercado, para a obtenção de dados de avaliação de segurança e eficácia dos fármacos usados em idade pediátrica<sup>34</sup>.

A presença de registos completos e actualizados com informação detalhada dos fármacos utilizados, as dosagens, as vias de administração e os efeitos adversos, são importantes para a existência de dados fidedignos essenciais que servirão de base para avaliação de segurança e eficácia dos fármacos, nos quais estudos mais complexos em crianças são inexecutáveis por limitações práticas e éticas. À semelhança de outras populações com características especiais, tais como as grávidas e os idosos, a publicação e difusão desta informação pela comunidade científica são fundamentais para a aquisição de novos dados sobre segurança possibilitando a aprovação de novas dosagens, de novas indicações clínicas e/ou da prescrição em crianças mais novas, diminuindo a utilização “off-label” de fármacos que, apesar de frequentemente adequada, pode não ser isenta de riscos.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

*Contacto:*

Mário Morais de Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas

Rua Mário Botas, 1998-018 Lisboa

Email: mmoraisalmeida@netcabo.pt

## REFERÊNCIAS

1. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust* 2006;185:544-8.
2. Burns JP. Research in children. *Crit Care Med* 2003;31(3 Suppl.): S131-6.
3. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-8.
4. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
5. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006;40:1766-76.
6. Collier J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:5-8.
7. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics* 2002;110:181-3.
8. Bennett WM. Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:830-1.
9. 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;23:310-3.
10. Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, et al. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr* 2011;170:81-92.
11. Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em: [www.infarmed.pt/infomed/inicio.php](http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php) (acedida em 2012/06/20). 2012.
12. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products HMEU, Editor. 1997: London.
13. Meadows M. Drug research and children. *FDA Consum* 2003;37:12-7.
14. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
15. 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>; 2012(June).
16. Amending Regulation EC No 1902/2006 on Medicinal Products for Paediatric Use. [online]; Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1902/reg\\_2006\\_1902\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf); 2012(June).

17. Dunne J. The European Regulation on medicines for paediatric use. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:177-83.
18. Sammons HM, Choonara I. What is happening to improve drug therapy in children? *Paediatrics and Child Health* 2007;17:108-10.
19. Infarmed, Utilização de medicamentos off-label. 2010, Infarmed.
20. Riordan FA. Use of unlabelled and off licence drugs in children. Use of unlicensed drugs may be recommended in guidelines. *BMJ* 2000;320:1210.
21. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child* 2006;91:584-7.
22. Informação sobre autorizações clínicas de fármacos obtida no site da U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponível online em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (acedida a 2012/06/26). 2012, FDA.
23. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999;104:433-40.
24. Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, Aarons L, de Longueville M, Stockis A. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:28-37.
25. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
26. Rajka G. Natural history and clinical manifestations of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1986;4:3-26.
27. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:1-5.
28. Informação sobre autorizações clínicas de fármacos obtida no site da European Medicines Agency (EMA). Disponível online em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (acedida a 2012/06/26). 2012, EMA.
29. Munzenberger PJ, Montejo JM. Safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacotherapy* 2007;27:1020-8.
30. Allen BR, Lakhnypaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003;88:969-73.
31. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:1184-6.
32. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:247-53.
33. List of paediatrics needs (as established by the Paediatric Working Party). Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004058.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004058.pdf). 2012 (June).
34. Sorensen HT, Lash TL and Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;44:1075-82.