

Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*

Drug information center and the off label use

Cristiane da Silva Paula^I
Jackson Carlos Rapkiewicz^{II}
Margely Nunes de Souza^{III}

Marilis Dallarmi Miguel^{IV} & Obdúlio Gomes Miguel^V

^I Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Farmacêutica do Centro de Informações Sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CIM/CRF-PR). CEP 80.210-170, Curitiba, PR, Brasil

^{II} Farmacêutico. Centro de Informações Sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CIM/CRF-PR). CEP: 80.040-134, Curitiba, PR, Brasil

^{III} Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). CEP 80.210-170, Curitiba, PR, Brasil

^{IV} Docente orientadora. Universidade Federal do Paraná (UFPR). Departamento de Farmácia. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF). CEP 80.210-170, Curitiba, PR, Brasil

^V Docente co-orientador. Universidade Federal do Paraná (UFPR). Departamento de Farmácia. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF). CEP 80.210-170, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO - Uso *off label* é a prática de uso do medicamento para uma indicação ou faixa etária diferentes daquelas autorizadas pelo órgão regulatório em um país, além de outra via de administração, dose e posologia, para as quais não existem bases científicas adequadas. Este trabalho teve o objetivo de verificar a presença de Solicitações de Informações (SI) relacionadas ao uso *off label* de medicamentos respondidas pelo Centro de Informações sobre Medicamentos do Conselho Regional de Farmácia do Paraná (CIM/CRF-PR) durante os anos de 2007 e 2008. Das SI relacionadas à indicação de uso, 34,83% estavam relacionadas a uma indicação não prevista em bula, 9,50% à posologia diferente da recomendada e 13,17% ao uso por uma via de administração diferente da recomendada, ou seja, indicações de uso *off label*. Considera-se um problema de segurança e eficácia graves, uma vez que estas indicações não são comprovadamente seguras e eficazes. Estes resultados levantam preocupações quanto a aspectos éticos da prática farmacêutica e reforçam o papel dos CIM's na promoção do uso racional de medicamentos.

Palavras-chave: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Eficácia. Prescrição de medicamentos.

ABSTRACT - *Off-label uses of a drug include prescription for an indication or age group other than those authorized by the Regulatory Agencies, administration via unapproved routes and changes in strength or dosage for which there is no adequate scientific basis. The objective of this paper was to verify whether concerns about off-label use were present in the Drug Information Requests (DIR) answered by the Drug Information Center (DIC) maintained by the Regional Council of Pharmacy (RCP) of Paraná State in 2007 and 2008. About 34.83% of the DIR related to indication of use were related to a type of use that was not suggested by the label, 9.50% related to use at a dose other than the recommended dosage and 13.17% involved use by a different route of administration than that recommended. All of these types of requests indicated off-label use. Such use is considered an important issue, because these forms of use are not proven safe and efficacious. These results raise concerns regarding ethical aspects of pharmaceutical practice and reinforce the role of the DICs in the promotion of the appropriate use of drugs.*

Keywords: Drug Information Center. Off-label use. Drug. Rational use of drugs.

INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, o FDA (*Food and Drugs Administration*) nos Estados Unidos e a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) na Europa são órgãos responsáveis pela avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos (GOLDIM, 2007). Um medicamento recebe autorização para comercialização no Brasil após registro no Ministério da Saúde (MS). Este registro é concedido após comprovação científica de que é seguro e eficaz para o uso que se propõe (BRASIL, 1976), informações estas decorrentes dos estudos pré-clínicos e clínicos. As informações relacionadas ao medicamento devem constar da bula que é o documento legal sanitário contendo informações técnico-científicas e orientadoras destinadas aos profissionais de saúde e paciente (BRASIL, 2009). Estas informações são aprovadas e reconhecidas pela Agência por possuírem comprovações técnico-científicas de eficácia e segurança para uso pela população.

Estudos concluídos após a concessão do registro podem ampliar a indicação para outra faixa etária, outra patologia ou até mesmo restringir o que foi aprovado inicialmente, neste caso é necessário que a indústria encaminhe novamente documentação à ANVISA para avaliação e aprovação, e posteriormente alteração em bula caso seja autorizado. No entanto antes que isso ocorra é possível que o médico opte por utilizar o medicamento mesmo para uma indicação não prevista em bula em situações onde acredite poder beneficiar o paciente. Inúmeras vezes o medicamento é utilizado empiricamente, baseado em estudos não comprovados, e pode caracterizar-se um erro médico, no entanto, em grande parte o uso é considerado correto, porém apenas ainda não aprovado. Quando este medicamento é utilizado para uma indicação diferente daquela que foi autorizada pelo órgão regulatório no país está caracterizado o uso *off label* (ANVISA, 2005). Trata-se do uso para uma indicação

ou faixa etária diferente da que consta em bula, podendo ocorrer também diferenças na via de administração, dose e frequência de uso (GAZARIAN, 2008; KIMLAND *et al.*, 2007; WANNMACHER, 2007).

Atualmente, segundo Angell (2008), observa-se que alguns laboratórios lançam no mercado produtos cujo uso é limitado e posteriormente acabam ampliando para outros fins. O *marketing* disfarçado de pesquisa baseando-se em estudos abaixo dos padrões de exigências do FDA é a principal estratégia para induzir à prescrição, driblando desta forma a legislação que proíbe que as mesmas façam promoção de uso para uma indicação não aprovada (ANGELL, 2008). A prescrição *off label* de medicamento é geralmente legal, mas promoção feita pelo fabricante não é permitida (BERMAN & MELNICK, 2008). A indústria farmacêutica é autorizada a promover os produtos somente para o uso e indicações especificadas dentro da autorização de comercialização (KAIRUZ *et al.*, 2007).

Observa-se que para determinadas patologias são prescritos medicamentos de eficácia duvidosa, sendo os custos de tratamento muitas vezes extremamente elevados, sem garantias de se obter os benefícios esperados e até com complicações por efeitos adversos (BRASIL, 2008). Para auxiliar no momento da prescrição e dispensação de medicamentos obtendo informações técnico-científicas de forma objetiva e oportuna os profissionais de saúde contam com o auxílio dos Centros de Informações Sobre Medicamentos (CIM) (Organización Panamericana de la Salud, 1995; SILVA *et al.*, 1997). O objetivo principal de um CIM é a promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM), definido pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como o recebimento do medicamento adequado para as necessidades clínicas do paciente, na dose correspondente aos seus requisitos individuais, durante o período de tempo adequado e no menor custo possível para ele e para a comunidade (Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos,

2001). Para alcançar esta meta, a informação prestada é objetiva, imparcial, imune a pressões políticas e econômicas, sendo que os centros utilizam fontes de informações atualizadas e reconhecidas internacionalmente (VIDOTTI *et al.*, 2000). Atualmente no Brasil temos 22 CIM's distribuídos pelos estados, que formam a Rede Brasileira de Informação sobre Medicamento, conhecida como Sistema Brasileiro de Informação Sobre Medicamentos (SISMED). Os CIM's são integrados por um Protocolo de Cooperação, não hierarquizados, descentralizados, com autonomia no desempenho de suas atividades com objetivo de apoiar os profissionais de saúde promovendo o URM (Sistema Brasileiro de Informação Sobre Medicamentos, 2009).

Os CIM's foram incluídos no Plano de Ação do Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos do Ministério da Saúde, no eixo de informação podendo contribuir com a difusão de informação isenta e baseada nas melhores evidências sobre o URM para os profissionais de saúde (BRASIL, 2008).

No Paraná, encontramos o CIM mantido pelo Conselho Regional de Farmácia (CRF-PR) que iniciou suas atividades em 1995 com o objetivo de auxiliar profissionais da saúde em suas dúvidas nesta área. Dentre as várias SI recebidas pelo CIM/CRF-PR, notou-se em alguns contatos a presença de SI com indicações diferentes das que constam em bula. Esta prática gerou grande preocupação, pois não se enquadra na definição de URM. Desta forma pela importância da divulgação do tema para que todos os profissionais de saúde do Brasil estejam atentos a este uso não recomendado e intensifiquem as ações de farmacovigilância, este trabalho teve por objetivo verificar a presença do uso *off label* nas SI recebidas pelo CIM/CRF-PR durante os anos de 2007 e 2008, assim como identificar os fármacos que aparecem com maior frequência.

MATERIAL E MÉTODOS

A referida pesquisa foi realizada por meio de um levantamento das Solicitações de Informações (SI) sobre medicamentos que chegaram ao CIM/CRF-PR nos anos de 2007 e 2008. As consultas ao CIM/CRF-PR são realizadas por profissionais de saúde, principalmente farmacêuticos, por meio de telefone, fax, e-mail, correspondência, pessoalmente ou pela página do CRF-PR na *internet*. As perguntas são respondidas por farmacêuticos e registradas em um formulário de SI que contém a pergunta, resposta e referências utilizadas, além de outras informações sobre o solicitante. Estes formulários compõem o Banco de Dados do CIM/CRF-PR. Neste contexto, verificou-se a frequência de solicitações envolvendo o uso *off label* de medicamentos, estes prescritos de forma diferente daquela orientada em bula em relação à indicação de uso, posologia ou frequência e via de administração.

As SI foram submetidas à análise de conteúdo verificando-se os medicamentos envolvidos, e suas indicações de uso foram identificadas. Estas foram confrontadas com informações sobre as indicações aprovadas pelo FDA, através de consulta ao Drugdex System (HUTCHISON & SHAHAN, 2008), e ANVISA por consulta ao Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM) (BRASIL, 2005) e bulas dos medicamentos de referência (ANVISA, 2008) no Brasil obtidas nos sites dos fabricantes na *internet*. A pesquisa no Drugdex foi realizada por consulta direta à monografia do fármaco envolvido. O acesso a esta base não é livre pela *internet* e foi realizado através do portal da pesquisa (www.portaldapesquisa.com.br) sendo o acesso com usuário e senha obtidos mediante assinatura anual, disponibilizado ao CIM pelo CRF-PR. A busca no CBM e nas bulas foi realizada a partir de medicamentos registrados no Brasil que continham o fármaco em questão na sua composição.

Foram considerados *off label* aqueles cuja indicação de uso e posologia prescritos não tinham a aprovação do FDA e nem constavam no CBM ou nas bulas dos medicamentos de referência. Os resultados obtidos foram avaliados por análise percentual e selecionados somente os fármacos que aparecem com mais frequência.

A revisão bibliográfica realizada, neste trabalho, envolveu a utilização de revistas indexadas na base Medline do PubMed, publicadas no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2008, usando as palavras-chave: *off label*, Centro de Informações sobre medicamentos e *Drug Information Center*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das SI respondidas pelo CIM/CRF-PR nos anos de 2007 e 2008 revelou a presença de solicitações relacionadas ao uso *off label* de medicamentos. Das 2.863 Solicitações de Informações respondidas pelo CIM/CRF-PR neste período 9,32% (267/2.863) fazem referência à indicação de uso, 10,65% (305/2.863) à posologia e 4,5% (129/2.863) estão relacionadas à via de administração.

Das solicitações referentes à indicação de uso, 34,83% (93/267) estão relacionadas à indicação diferente daquela que foi autorizada pelo órgão regulatório. Quanto à posologia, 9,50% (29/305) fazem referências ao uso de dose diferente da recomendada. Com relação à via de administração, 13,17% (17/129) referem-se ao uso por uma via de administração diferente da recomendada. Todos caracterizam uso *off label* do medicamento.

Observou-se grande diversidade de fármacos dentre as solicitações envolvendo o uso *off label*. O fármaco presente no maior número de SI relacionadas à indicação de uso, posologia e via de administração diferentes das descritas

Tabela 1. Fármacos relacionados ao uso não aprovado/*off label* presentes nas SI feitas ao CIM/CRF-PR durante os anos de 2007 e 2008.

Uso <i>off label</i>	Fármaco presente em maior frequência	Frequência (%)
Indicação de uso (n=93)	Finasterida (n=6)	6,45
Posologia (n=29)	Sibutramina (n=7)	24,13
Via de administração (n=17)	Vitaminas do complexo B (n=2)	11,76

em bula (aprovadas pela ANVISA e FDA) apresenta-se descrito na Tabela 1.

Na revisão bibliográfica realizada foi encontrado apenas um artigo que avaliou dúvidas sobre o uso *off label* em um CIM. No referido trabalho, Kimbland *et al.* (2007) relataram que dúvidas sobre o uso *off label* de medicamentos também estavam presentes nas SI envolvendo crianças em um período de dez anos no CIM do hospital universitário Karolinska na Suécia. Um total de 31% de medicamentos foram prescritos na pediatria de forma *off label*. As informações sobre uso *off label* levantadas pelo CIM/CRF-PR não fazem distinção se a SI estava relacionada a adulto ou criança, no entanto, como no CIM da Suécia, o uso *off label* esteve presente de forma significativa.

Dentre as indicações de uso *off label* encontradas no CIM/CRF-Pr, observou-se que a finasterida é o fármaco responsável pelo maior número de questionamentos por parte do farmacêutico que atua na dispensação. Dentre as dúvidas levantadas observou-se a ocorrência de prescrição do uso para mulheres no tratamento de alopecias. A finasterida tem aprovação do FDA e da ANVISA para o tratamento da hiperplasia prostática benigna sintomática em homens com aumento do tamanho da próstata e tratamento da alopecia de padrão masculina, mas não em mulheres (HUTCHISON & SHAHAN, 2008). Na verdade, além de não haver indicação de uso em mulheres a finasterida vem com descrição em bula do medicamento de referência no Brasil de que este uso é contraindicado (ANVISA, 2008; HUTCHISON & SHAHAN, 2008). Neste contexto o uso do medicamento pode não ser justificado tendo em vista que não se trata de patologia que comprometa a vida da paciente e nem estava envolvido em uma pesquisa clínica. Outras alternativas disponíveis devem ser utilizadas evitando a exposição da paciente a riscos desconhecidos. Destaca-se nesse conceito uma ação de Farmacovigilância da ANVISA publicada em 2004 sobre a ocorrência de hepatite fulminante associada ao uso de flutamida em mulheres. A flutamida é um antiandrogênico indicado unicamente para o tratamento do câncer de próstata em estágio avançado que vem sendo utilizado para o tratamento de alopecia, hirsutismo e acne

em mulheres (ANVISA, 2004). Tal como a finasterida, a flutamida também é utilizada de modo *off label* para indicações não aprovadas em mulheres e já esteve envolvida com casos fatais, o que demonstra a importância de maiores discussões sobre o tema.

Com relação ao uso de uma posologia diferente da recomendada em bula, a sibutramina, fármaco utilizado para o tratamento da obesidade, é o que aparece com maior frequência nas SI. Apesar de todos os esforços para redução do uso indevido de medicamentos para o emagrecimento, pode-se observar que doses acima da recomendada são utilizadas, provavelmente para tentar obter um efeito terapêutico que não está sendo alcançado, deixando desta forma o paciente exposto a reações adversas desconhecidas com o uso de doses não recomendadas. Destaca-se uma análise realizada nos registros do Centro de Farmacovigilância na França em um período de 5 meses onde 7,3% dos medicamentos envolvidos com RAM estavam relacionados a uso *off label*, sendo 5% relacionados à posologia inadequada, demonstrando que um número significativo de RAMs provavelmente poderiam ser evitadas se os medicamentos tivessem sido utilizados como recomendado (BÉRA *et al.*, 2005). Diante destes aspectos ressalta-se a importância de se utilizar posologias descritas na literatura científica e aprovadas pelo órgão regulador.

O mesmo pode ser observado com o uso de um medicamento por uma via de administração diferente da indicada pelo fabricante. No caso das SI o medicamento que aparece com maior frequência são as vitaminas do complexo B recomendadas para administração intramuscular de acordo com o fabricante, que são prescritas para uso endovenoso. As formulações dos medicamentos são desenvolvidas de acordo com a via de administração pretendida a partir de estudos que comprovem a obtenção do maior efeito terapêutico desejado. Quando um medicamento é utilizado por via de administração diferente da recomendada não é possível afirmar que o mesmo será seguro e eficaz.

Diante de todos os aspectos, evidencia-se que o uso de alguns medicamentos com indicações *off label* ocorre em situações muito graves do ponto de vista patológico onde o risco de óbito do paciente pode estar associado à ineficiência da terapêutica convencional ou falta de opções terapêuticas aprovadas. Nestas situações específicas o uso *off label* pode encontrar amparo, se existir alta qualidade de evidência para seu uso. Caso contrário, uma prescrição *off label* apropriada deve enquadrar-se dentro de uma pesquisa formal havendo o consentimento livre e esclarecido do paciente envolvido. Neste contexto, o prescritor deve avaliar cada caso individualmente e mensurar riscos e benefícios ao paciente para que seja efetuada uma farmacoterapia segura.

Sob outro aspecto tem-se o profissional responsável pela dispensação, o farmacêutico, que deve promover orientação

no uso correto e seguro, proporcionando ao paciente benefício através do acompanhamento farmacoterapêutico. Desta forma favorece a detecção de possíveis problemas relacionados ao uso do mesmo, tais como a ocorrência de possíveis reações adversas e intoxicações.

CONCLUSÃO

Conforme dados levantados no CIM/CRF-PR os resultados demonstraram significativa ocorrência de prescrições com indicação de uso *off label*. Esta prática de prescrição ocorre desvinculada dos rigores exigidos nos estudos clínicos de fármacos aliados muitas vezes ao desconhecimento do paciente o qual muitas vezes não é informado de que está sendo submetido a uma farmacoterapia sem comprovação científica de segurança e eficácia.

Considerando que inúmeras vezes tais prescrições podem passar despercebidas no momento da dispensação redobre-se a importância da inserção dos CIM's no eixo de informação do Plano de Ação do Comitê Nacional para Promoção

do Uso Racional de Medicamentos. A divulgação deste serviço pode auxiliar os profissionais de saúde no momento da prescrição e dispensação, podendo desta forma, contribuir com informações confiáveis para a promoção do Uso Racional de Medicamentos.

O uso *off label* é uma realidade mundial, e enquanto aspectos éticos e legais não são discutidos, cabe aos profissionais adotarem medidas de farmacovigilância contribuindo para que reações adversas desconhecidas e de ocorrência rara aos medicamentos possam ser identificadas e prevenidas.

Os achados deste estudo evidenciam que os bancos de dados dos CIMs podem ser utilizados como indicadores do uso *off label* de medicamentos em uma determinada região, colaborando assim com programas de Farmacovigilância.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Regional de Farmácia do Paraná que proporcionou o desenvolvimento desta pesquisa.

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 02 dez. 2008.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos. Como a ANVISA vê o uso *off label* de medicamentos - 2005.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm> Acesso 06 jun. 2008.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista de Medicamento de Referência.** Atualizada em 18/06/08. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf>> Acesso 06 ago. 2008.
- ANGELL, M. **A Verdade Sobre os Laboratórios Farmacêuticos.** Tradução de: Waldéa Barcellos. 3. ed. Rio de Janeiro: Record, 2008. 319 p.
- 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*, 61 (3): 231-236, 2005.
- BERMAN, A. F.; & MELNICK, D. **Off-Label Promotion, On-Target Sales.** *PLoS Med.* 5 (10): 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 União**, Brasília, DF, 24 set. 1976.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **CBM – Compêndio de Bulas de Medicamentos MS, ANVISA.** Brasília: MS, 2005, 2022 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual “Plano de ação”.** Brasília, DF, 2008. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso 14 jun. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 set. 2009.

- GAZARIAN, M. **Off label use of medicines in the paediatric population: recommendations for assessing appropriateness.** Disponível em: < <http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/WHOofflabel.pdf> >. Acesso 02 dez. 2008.
- GOLDIM, J.R. **A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa.** *Revista HCPA*, 27 (1): 66-73, 2007.
- HUTCHISON TA, & SHAHAN DR. **Drugdex System.** Micromedex, Inc., Greenwood Village. Disponível em: <<http://www.portaldapesquisa.com.br> > Acesso 14 jul. 2008.
- KAIRUZ, T.E; GARGIULO, D.; BUNT, C. *et al.* **Quality, Safety and Efficacy in the 'Off-Label' Use of Medicines.** *Curr Drug Saf.*, 2 (1): 89-95, 2007.
- KIMLAND, E.; BERGMAN, U.; LINDEMALM, S. *et al.* **Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre.** *Eur J Pediatr*, 166 (6): 527-532, 2007.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). **Centros de Información de Medicamentos: Uma Estrategia de Apoyo al Uso Racional de Medicamentos.** Santo Domingo: Informe de Grupo de Trabajo Regional, OPS, 1995.
- SILVA, C.D.C.; COELHO H,L,L; ARRAIS, P.S.D. *et al.* **Centro de informação sobre medicamentos: contribuição para o uso racional de fármacos.** *Cad. Saúde Pública*, 13 (3): 531-535, 1997.
- SISTEMA BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS - SISMED. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/cff/mostraPagina.asp?codServico=34> >. Acesso 31 dez. 2008.
- SOBRAVIME - Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. **O que é Uso Racional de Medicamentos?** São Paulo: SOBRAVIME, 2001. 128 p.
- VIDOTTI, C.C.F.; HOEFLER, R; SILVA, E.V. *et al.* **Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – SISMED.** *Cad. Saúde Pública*, 16 (4): 1121-1126, 2000.
- WANNMACHER, L. **A ética do medicamento: múltiplos cenários.** Brasília, v. 4, n. 8, 2007. Disponível em: < http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/LAYOUT_FIM_V4N08_JULHO2007_ETICA_MEDICAMENTOS.pdf >. Acesso 15 jul. 2008.

Recebido em 06/02/2009
Revisado em 31/03/2009, 19/11/2009, 09/12/2009 e
22/12/2009
Aceito em 26/01/2010

Correspondência:

Cristiane da Silva Paula
crisspaula@onda.com.br