

INFORMES E CUIDADOS NO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* FRENTE À PACIENTES PEDIÁTRICOS

Luara de Sousa Monteiro Duarte (1); Luciana Vilar Torres (1); Milena Bezerra Coutinho (2);
Thaísa Leite Rolim Wanderley (3); Cibério Landim Macedo (4)

*Residência Multiprofissional em Saúde da Criança – REMUSC – Complexo de Pediatria Arlinda Marques,
luaramonteiro@hotmail.com*

RESUMO: Para que um medicamento seja aprovado para comercialização e uso, existe um longo caminho de pesquisas pré-clínicas e clínicas. Poucas pesquisas envolvem a população pediátrica, favorecendo a ocorrência de prescrições *off label*. Mostrar a importância do cuidado ao utilizar este tipo de prescrição. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, baseando-se na busca de artigos científicos que relatassem o uso *off label* de medicamentos na pediatria. Foram utilizados os descritores: medicamentos, não licenciados, *off label*, paciente, pediatria, prescrições, segurança, eficácia. A utilização destes medicamentos deve ser realizada de forma segura, com embasamento científico e quando não existam terapias eficazes aprovadas. O uso *off label* acontece comumente no âmbito hospitalar e ambulatorial. Um estudo envolvendo a análise de 326 prescrições na atenção primária em um município do Rio Grande do Sul, demonstrou que o uso *off label* de dose aparece com 38,8%, prevalecendo a sobredose com 93,3%. Em outro estudo, avistou-se que os grupos com maior número de prescrição *off label* foram os antibacterianos de uso sistêmico, antiepilépticos, antiasmáticos e analgésicos, e dentre os problemas mais frequentes foram a dosagem inapropriada, forma farmacêutica inadequada, não-licenciamento para uso pediátrico e restrições de faixa etária. A utilização deve ser realizada com cuidado, pois estima-se que 23% das indicações e 60% das dosagens de medicamentos *off label* sejam responsáveis por reações adversas em crianças. Conclui-se que o uso *off label* é rotineiro, e necessário o incentivo de estudos clínicos na pediatria afim de garantir segurança e eficácia nas terapias utilizadas.

Palavras-chave: *Off label*, Medicamentos, Pediatria, Segurança.

Introdução

Um medicamento para que seja utilizado na prática clínica, atravessa um complexo processo de investigação e desenvolvimento com duração média de 15 anos (CARNEIRO; COSTA, 2013). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão regulamentador no Brasil, o FDA (*Food and Drugs Administration*) nos Estados Unidos e a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) na Europa, que são responsáveis pela avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos. Quando comprovadas, é concedido pelo Ministério da Saúde a autorização de comercialização com a detenção do registro do medicamento (PAULA et al., 2010). Com isso, as informações aprovadas e reconhecidas pela ANVISA são emitidas por meio de documento legal sanitário para a população e profissionais, contendo as informações orientadoras e técnico-científicas do medicamento, denominado bula (ANVISA, 2009).

Porém, as indicações constantes na bula não serão as exclusivamente possíveis, e que o medicamento só pode ser usado para tal. Outras finalidades podem estar sendo estudadas e

posteriormente serem submetidas à ANVISA, e quando os estudos forem finalizados poderão vir a ser aprovadas e passar a constar no documento. Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem, por exemplo, ampliar o uso do medicamento para outra faixa etária, para uma fase diferente da mesma doença já constante na bula, ou para uma outra enfermidade, podendo até se tornar mais restrito do que inicialmente foi aprovado (ANVISA, 2018).

Primariamente, para que um medicamento seja de fato lançado no mercado é necessário a realização de estudos pré-clínicos, que contempla o desenvolvimento da molécula e análises experimentais sobre seus efeitos e toxicidade em animais. Caso não se observem efeitos intoleráveis, fazem-se os primeiros ensaios clínicos em humanos. Os ensaios clínicos são aqueles que investigam aspectos relacionados à toxicidade, farmacocinética e eficácia, denominados de estudos de Fase I, II e III. Somente na fase de pós-comercialização que os medicamentos passam a ser usados em crianças, expondo esse público e favorecendo uma prática clínica não controlada. Devido os critérios de inclusão e exclusão estarem intimamente relacionados à interferência de resultados, a população pediátrica foi excluída dos ensaios clínicos durante muito tempo por apresentarem dificuldades como: o número restrito de crianças disponíveis para participar nas pesquisas, o mercado reduzido, elevados custos e a complexidade ética dos estudos, desestimulando a indústria farmacêutica (CARVALHO, 2016; VIEIRA et al., 2017).

As ações relacionadas a esse processo se iniciam na pesquisa dos fármacos, passando pela seleção dos medicamentos indispensáveis às necessidades de uma determinada comunidade, até a prescrição, dispensação, e acompanhamento de seu uso (PEREIRA et al., 2010).

A partir do final dos anos 90 começaram a surgir, principalmente no Estados Unidos, iniciativas e políticas de estímulo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para pediatria (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012). No ano de 2007, a União Europeia editou uma legislação autorizando o desenvolvimento de medicamentos pediátricos com o intuito de adaptá-los dentre as necessidades de posologia, via de administração e forma farmacêutica, para que sejam eficazes e seguros sem risco de superdosagem (CARVALHO, 2016).

Porém, diante do processo de demora, oneroso, da dificuldade, e da falta de incentivo para novos testes serem realizados e incluídos na bula dos medicamentos, surgem as prescrições *off label*. Que consiste na prescrição de medicamentos para indicações terapêuticas ou formas de utilização e administração que não tenham sido aprovadas pelas autoridades reguladoras. Este tipo de prescrição não é considerada ilegal, podendo mesmo até ser indispensável, desde

que seja feita racionalmente e de modo adequado (ROSA et al., 2011). Por vezes, observa-se prescrições de medicamentos com eficácia duvidosa e custos elevados de tratamento, sem a garantia de benefícios e com o surgimento de efeitos adversos (PAULA et al., 2010).

Na prática clínica, medicamentos com eficácia e segurança comprovados somente em adultos são necessários e administrados na pediatria mesmo que existam particularidades e poucas evidências da relação risco-benefício (FERREIRA et al., 2011) por existir insuficiência para uso em crianças, particularmente para menores de dois anos. Sendo assim, a prescrição de medicamentos *off label* tornou-se uma prática rotineira no âmbito ambulatorial e hospitalar e começa a aparecer mais frequentemente na atenção primária, gerando dúvidas aos profissionais de saúde (GONÇALVES; HEINECK, 2016).

Perante o exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre utilização *off label* de medicamentos com ênfase na pediatria, explanando do conceito a prevalências de casos.

Metodologia

O presente trabalho refere-se a um estudo de revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório realizado durante o mês de abril de 2018. Empregou-se um método indireto para observação do uso *off label* de medicamentos em pacientes pediátricos, avaliando a prevalência do uso. Tal método baseou-se na busca ativa de artigos científicos publicados na literatura nacional e internacional e documentos emitidos por órgão regulador no Brasil. As bases eletrônicas de dados utilizadas foram NCBI, Scielo, Google Acadêmico e ANVISA, em ordem aleatória, utilizando como descritores: medicamentos, não licenciados, *off label*, paciente, pediatria, prescrições, segurança, eficácia.

Resultados e Discussão

É uma necessidade mundial atual estimular o uso eficaz e seguro de drogas, especialmente em crianças. A resolução de problemas associado ao uso de medicamentos na pediatria tem sido abordado ao longo dos anos. O intuito principal é fornecer às crianças medicamentos seguros e eficazes, incluindo medicamentos precisos e informação atualizada (LÓPEZ et al., 2016).

É muito importante analisar a segurança na administração de drogas na pediatria, devido a necessidade de calcular a dose com base no peso, idade ou área de superfície corpórea. A farmacocinética e farmacodinâmica em comparação aos adultos acontece de maneira diferente

nesta população, ficando particularmente mais vulnerável a erros de medicação, e onde a morbidade associada é potencialmente maior (PERÉZ, 2014).

A amplitude de prescrição *off-label* é vasta. Engloba recomendações por normas de orientação clínica, como o uso da aspirina como profilaxia da doença coronária em diabéticos, uso de primeira linha como é o caso da gabapentina para neuropatia diabética, e terapia de última linha que tem como exemplo o tacrolimus em doenças autoimunes como adjuvante da transplantação. Existem padrões de prescrição *off label* que despertam particulares preocupações e que, portanto, devem ser aplicadas com especial cuidado (LARGENT; MILLER; PEARSON, 2009).

A prescrição *off label* de medicamentos deve estar fundamentada numa base científica e ser restrita aos casos em que o benefício demonstre ser considerável e não existam terapias aprovadas eficazes. Portanto, tem-se tornado comum em situações que não se encontram alternativas terapêuticas. Vale salientar que é necessário a monitorização do paciente, pois estima-se que entre 23% das indicações e 60% das dosagens de medicamentos *off label* sejam responsáveis por reações adversas em crianças (ROSA et al., 2011; FERREIRA et al., 2011).

Gonçalves e Heineck (2016) realizaram um estudo no ano de 2015 analisando 326 prescrições de pacientes pediátricos na atenção primária no município de Viamão – RS. Observou-se que, 232 prescrições eram *off label*, correspondendo a 31,7%, onde os tipos e frequências variaram em: *off label* de dose - 38,8% (90 prescrições); de idade - 31,5% (73 prescrições); e de frequência de administração - 29,3% (68 prescrições). Com relação ao uso *off label* na dose, sobrepôs o uso de sobredose, com 84 prescrições referindo-se a 93,3%, do que a subdose com 6 prescrições (6,7%), como se pode observar no Gráfico 1.

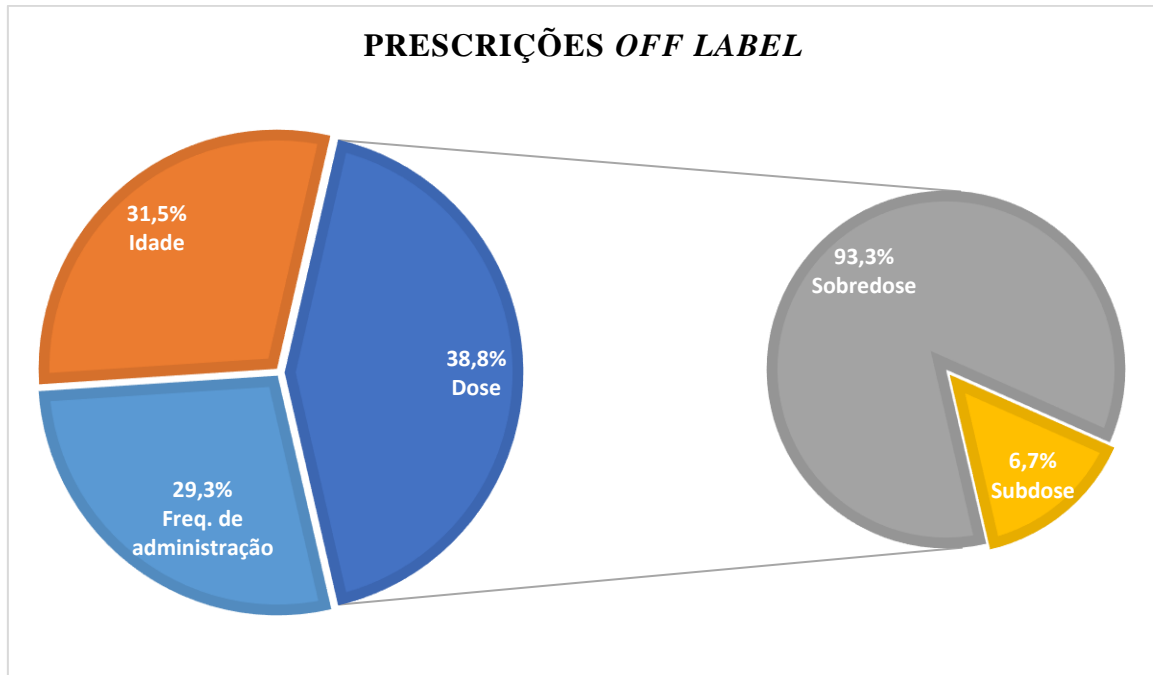


Gráfico 1 – Análise de uso *off label* de medicamentos em dois postos de Saúde no município de Viamão – RS (Adaptado de CARVALHO, 2016)

No ano de 2009, um estudo realizado envolvendo a composição de uma listagem nacional de medicamentos não-licenciados ou não-padronizados para uso em crianças observou que, as classes farmacológicas mais utilizadas nesta população foram, em ordem decrescente, os antibacterianos de uso sistêmico, antiepiléticos, antiasmáticos e analgésicos. Os problemas mais frequentes foram: dosagem inapropriada, forma farmacêutica inadequada, não-licenciamento para uso pediátrico e restrições de faixa etária. Com isso, medicamentos não-licenciados ou com restrição de uso em crianças no Brasil foram descritos, conforme dados na Tabela 1 (COSTA; REY; COELHO, 2009a).

Acetazolamida	Buclizina	Gabapentina
Alopurinol	Candesartana	Lorazepam
Amilorida	Ciprofloxacino	Nifedipino
Atropina (comprimido)	Codeína	Ofloxacina
Azitromicina (injetável)	Diclofenaco (gel tópico)	Varfarina

Tabela 1: Medicamentos não-licenciados ou com restrição de uso em crianças no Brasil

A segurança é decisiva na escolha de uma terapia para o paciente, e o benefício esperado não deve comprometer a segurança numa prescrição *off label* quando há alternativas mais seguras e estudadas nas mesmas indicações (ROSA et al., 2011).

Existe também uma alta prevalência do uso medicamentos *off label* na neonatologia, e isto gera apreensão por que muitos desses medicamentos utilizados causam mais malefícios que benefícios. Os prescritores devem ter a ética de primeiramente não causar dano, e evitar o uso inadequado de medicamentos (JAIN, 2012).

Uma questão importante que desencadeia o uso *off label* é a carência de formulações de medicamentos que necessitam ser administrados em crianças, e cujas apresentações precisam de adaptações, trazendo riscos de inexatidão de dose, perda de estabilidade, interações, incompatibilidade e contaminação na manipulação. A falta de apresentações injetáveis ou de injetáveis com dosagem adequada, formulações de uso oral, e dificuldades na obtenção de informações sobre dosagens são problemas comuns verificados (COSTA; LIMA; COELHO, 2009b).

No ano de 2001, Meiners e Mendes realizaram um trabalho no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF e observaram o uso de medicamentos não aprovados em crianças pelo Food and Drug Administration (FDA). Foram analisadas 332 prescrições e dentre os medicamentos, foram encontrados o brometo de ipratrópio (81 pacientes), que na época era autorizado apenas para adolescentes e adultos, captopril (13 pacientes), nifedipina (13 pacientes), metoclopramida (7 pacientes), cimetidina (6 pacientes) e clonazepam (5 pacientes), e os demais não eram aprovados para as diversas faixas etárias da população infantil.

Dezessete anos depois, verifica-se que o brometo de ipratrópio foi o único medicamento dos citados que passou a constar na bula a indicação e dose para uso em crianças. Com relação ao clonazepam, quando utilizado para transtorno de ansiedade a eficácia em crianças abaixo de 18 anos não foi estabelecida. O mesmo problema é válido para captopril e nifedipino nas suas indicações. O uso de metoclopramida continua não sendo recomendado em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos, e o uso de cimetidina em bebês menores de 1 ano de idade não foi inteiramente avaliado (ANVISA, 2018).

Santos (2009) relatou que medicamentos *off label* e não aprovados são mais extensamente utilizados em unidades de terapia intensiva, de neonatologia e cirurgias pediátricas. E que no Brasil, muitos fármacos utilizados em crianças são de uso *off label*, especialmente em hospitais.

Conclusões

Assim sendo, pode-se observar que o uso *off label* de medicamentos acontece rotineiramente dentro dos estabelecimentos de saúde, na maioria das vezes por necessidade devido à falta de estudos na população pediátrica. Vale enfatizar que esse tipo de prescrição deve ser realizada de maneira responsável e embasada.

Como não existem estudos clínicos em crianças para todos os medicamentos disponíveis no mercado, e por vezes são utilizados para indicações distintas do que consta na bula, a utilização de medicamentos *off label* é de grande importância para esses pacientes. Deve-se observar a segurança e eficácia para o que está proposto, de maneira ética e de modo que a vida do paciente seja prioridade.

É importante que haja o incentivo das autoridades regulatórias para os estudos clínicos em pacientes pediátricos de modo a minimizar os efeitos prejudiciais e os riscos que são desencadeados pelo uso não regulamentado desses medicamentos.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 47**, de 08 de setembro de 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 25 de abril de 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário de Medicamentos**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 30 de abril de 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. General report on the experience acquired as a result of the application of the Pediatric Regulation. **5-year Report to the European Commission**. London, 2012.

CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.32, n.9, p.681-686, 2013.

CARVALHO, M. L. O desafio do uso *off label* de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n.1, p.1-2, 2016.

COSTA, P. Q.; REY, L.; COELHO, H. L. L. Carência de medicamentos pediátricos no Brasil. **Jornal de Pediatria**. **Jornal de Pediatria**, v.85, n.3, 2009a.

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.45, n.1, 2009b.

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

GONÇALVES, M.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos *off label* e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n.1, p.11-17, 2016.

JAIN, L. O enigma do uso de medicamentos off-label e não licenciados na neonatologia. **Jornal de Pediatria**, v.88, n.6, 2012.

LARGENT, E.; MILLER, F.; PEARSON, S. Going off-label without venturing off-course: Evidence and ethical off-label prescribing. **Archives of Internal Medicine**, v.169, p.1745-1747, 2009.

LÓPEZ, I. G.; RÍOS, J. E. F.; RODRÍGUEZ, S. M.; LLAMAZARES, C. M. F. Off-label and unlicensed drug use: Results from a pilot study in a paediatric intensive care unit. **Anales de Pediatria**, v.86, n.1, p.28-36, 2017.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de Medicamentos para Crianças Hospitalizadas: Como Avaliar a Qualidade?. **Revista Associação Médica Brasileira**, v.47, n.4, p.332-337, 2001.

PAULA, C. S.; RAPKIEWICZ, J. C.; SOUZA, M. N.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.91, n.1, p. 3-8, 2010.

PÉREZ, R. P. Medication errors in pediatrics: In search of a new Vaccine. **Anales de Pediatria**, v.81, n.6, p.341-342, 2014.

PEREIRA, J. R.; SANTOS, R. I.; JUNIOR, J. M. N.; SCHENKEL, E. P. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, supl. 3, p.3551-3560, 2010.

ROSA, P.; SILVA, R.; VILÃO, S.; OSWALD, W. Prescrição de Medicamentos Off-Label. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v.3, p.169-171, 2011.

SANTOS, L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

VIEIRA, J. M. L.; LIMA, E. C.; LAND, M. G. P.; VENTURA, M.; COELHO, H. L. L. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, v.33, n.5, 2017.