

# DIMENSIONAMENTO DO USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS

**LIMA, Adrienne Simeoni**  
adrienne\_simeoni@hotmail.com  
Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *A aprovação de uma indicação terapêutica para um determinado medicamento pelo órgão regulamentador, só ocorre quando estudos clínicos com o medicamento são realizados para testar o medicamento nas indicações desejadas e comprovar sua eficácia e a segurança. O uso off label ocorre quando um medicamento aprovado pela autoridade sanitária é prescrito em situações divergentes das orientações preconizadas na bula. Estas divergências podem ocorrer na indicação terapêutica, faixa etária, posologia, via de administração, entre outras e os motivos pelos quais os médicos realizam este tipo de prescrição são variados. Nesta revisão bibliográfica, foi observado que o uso off label em paciente pediátricos é comum no Brasil e este amplo uso demonstra que uma grande parcela da população está sendo exposta a riscos por utilizar um medicamento sem eficácia e segurança reconhecidas pelo órgão regulador. Além disso, diversos médicos estão se expondo ao prescrever um medicamento em desacordo com a informação descrita na bula do produto.*

**Palavras-chave:** *Off label; Prescrição; Anvisa; Bula.*

**Abstract:** *The approval of a therapeutic indication for a medicinal product by the Health Authority, occurs only when clinical trials are performed to test the drug in the therapeutic indication proposed and prove the efficacy and safety of the drug. The off-label use occurs when a drug approved by the health authority is prescribed in different situations of the guidelines recommended in the package insert. These differences may occur in the therapeutic indication, age, dosage, route of administration, among others and the reasons why doctors perform this type of prescription are varied. In this literature review, we found that the off-label use in pediatric patients is common in Brazil and this high use shows that a large portion of the population is being exposed in a risk to use a drug that does not have efficacy and safety recognized by the regulator. Also, many doctors are exposing themselves to prescribe a drug contrary to the information described in the package insert.*

**Keywords:** *Off label; Prescription; Anvisa; Leaflet.*

## INTRODUÇÃO

No Brasil, um medicamento só pode ser comercializado após análise e aprovação da Agência Nacional da Vigilância Sanitária - ANVISA. Para instruir processos e petições é necessário verificar a documentação obrigatória no checklist do assunto escolhido, é importante ressaltar que a ausência de qualquer um dos documentos obrigatórios, pode resultar no indeferimento sumário da petição.

Além do indeferimento sumário, podem haver questionamentos técnicos da ANVISA, que são enviados através de uma exigência, e o deferimento do registro, desde que sejam comprovadas na petição a qualidade, a eficácia e a segurança do medicamento, sendo as duas últimas baseadas na avaliação de estudos clínicos.

Os estudos clínicos são realizados com humanos para estabelecer os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a disponibilização de novas alternativas terapêuticas no mercado. O estudo é dividido em fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos da cada etapa (PESQUISA, 2016).

A Fase I é o primeiro estudo em seres humanos, o estudo é realizado em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

O objetivo da Fase II visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas são realizadas em um número limitado de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (PESQUISA, 2016).

Por outro lado, a fase III são estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo e de maneira geral o valor terapêutico relativo. Nesta fase é explorada o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento, como exemplo as interações relevantes.

A última etapa do estudo clínico é a fase IV, que são pesquisas realizadas após o início da comercialização do medicamento. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento (PESQUISA, 2016).

Além do estudo clínico, outro documento obrigatório para o registro de um medicamento é a bula, documento legal sanitário que deve conter informações sobre a composição, indicação, contraindicações, advertências e precauções, interações, cuidados de armazenamento, posologia, modo de usar, reações adversas e outras orientações necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz (PERGUNTAS, 2016).

Após análise favorável do estudo clínico, bula e demais documentos obrigatórios para a submissão do registro, o medicamento recebe aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais passam a constar na sua bula com respaldo da Agência (REGISTRO, 2005).

O uso *off label* de um medicamento é o uso de um medicamento em situações divergentes das orientações preconizadas na bula, portanto distintas daquelas aprovadas pelo órgão

regulador. Estas divergências podem ocorrer na indicação terapêutica, faixa etária, posologia - dose e frequência - ou via de administração (NOBRE, 2013).

Este uso *off label* pode ocorrer pelo fato de o mesmo medicamento possuir aprovações de uso diferentes entre os países. Além disso, os médicos muitas vezes possuem informações de que a empresa está estudando uma possível nova indicação, ampliação de faixa de uso, nova posologia ou nova via de administração para aquele medicamento, diante do quê, há relatos, iniciam a prescrição *off label*. Argumenta-se que grande parte dos casos descritos acima ocorram devido a falta de harmonização das legislações entre os países e à demora da Anvisa para aprovação de petições de pós-registros de medicamentos.

Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição clínica que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele entenda que possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para aquela condição (REGISTRO, 2005).

Ainda, muitas vezes, o uso *off label* se mostra razoável, principalmente quando não há alternativas terapêuticas aprovadas para a doença ou para a população que necessita do tratamento - por exemplo, crianças, idosos ou gestantes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Mesmo nessas circunstâncias, é importante ressaltar que de acordo com a Anvisa:

O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e que pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado (REGISTRO, 2005).

## DESENVOLVIMENTO

De acordo com RADLEY, FINKELSTEIN e STAFFORD (2006), em 2001 houve uma estimativa de 150 milhões de prescrições de uso *off label*, o que teria afetado 21% do consumo global de medicamentos. A atividade terapêutica entre estes medicamentos foi amplamente apoiada por evidência científica, sendo 85% de todos os medicamentos mencionados a ser aprovado pela FDA e 15 % não tinham evidências científicas para a indicação que foram usadas. Entre o uso *off label*, a maioria (73%) não tinham evidência de eficácia clínica, e menos de um terço (27%) foram apoiados por evidências científicas.

Devido à carência de medicamentos para uso em crianças, especialmente para aquelas menores de dois anos, a prescrição de medicamentos *off label* para este grupo de pacientes se tornou uma prática rotineira, tanto no âmbito hospitalar quanto ambulatorial, e acarreta dúvidas aos prescritores e dispensadores com relação ao benefício para o paciente pediátrico. (DA COSTA, REY e COELHO, 2009)

A prescrição *off label* não é ilegal, não é necessariamente incorreta e está contemplada em vários protocolos pediátricos. Entretanto, existem vários fatores clínicos, de segurança e eficácia que deveriam ser considerados e não existem orientações para auxiliar a prescrição *off label*. A decisão sobre esse tipo de prescrição deve ser avaliada de acordo com a indicação clínica, as opções terapêuticas e a análise de risco-benefício. Além disso, é necessário que se tenha o consentimento do paciente ou responsável, com o cuidado de evitar a exposição de crianças a riscos desnecessários. (LANGEROVÁ, VRTAL e URBÁNEK, 2014)

Gonçalves e Heineck (2016) realizaram um estudo para determinar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e verificaram que 31,7 % do total de medicamentos prescritos foram prescrições *off label* e os principais tipos de prescrição *off label* foram: dose

(38,8%), idade (31,5%) e frequência de administração (29,3%). Além disso os medicamentos mais prescritos são anti-histamínicos de uso sistêmico, fármacos usados nas doenças respiratórias obstrutivas e antimicrobianos de uso sistêmico.

Considerando-se o grande número de internações e os riscos do não tratamento de uma crise asmática - a asfixia é a principal causa de óbito na quase totalidade dos casos -, a adaptação da dose adulta para crianças é uma prática recorrente baseada no conhecimento clínico, mas com pouca documentação pelos médicos brasileiros. Embora o benefício clínico desses medicamentos no tratamento da asma aguda seja bem documentado, há grande variabilidade nas doses usadas, a maioria dessas é baseada em opinião de especialistas, consensos clínicos ou estudos com um número limitado de pacientes. Poucas evidências apoiam com precisão as doses a serem usadas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012)

A maior parte dos medicamentos usados por crianças é prescrita na atenção primária e os pediatras ou clínicos gerais fazem uso de um número relativamente pequeno de medicamentos para solucionar os problemas mais frequentes. O elenco reduzido de medicamentos facilita a elaboração de protocolo clínico municipal, construído de forma multidisciplinar na Comissão de Farmácia e Terapêutica. O que contrasta com a atenção secundária, na qual o número de crianças é menor em relação à população geral, mas um número muito maior de medicamentos é prescrito para tratar condições raras e de maior gravidade. (EKINS-DAUKES, HELMS, SIMPSON, TAYLOR e MCLAY, 2004)

O uso de listas de medicamentos essenciais é uma medida recomendada pela Organização Mundial da Saúde para promover o uso racional de medicamentos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) A disponibilidade de um arsenal terapêutico menor e que leva em consideração as necessidades de saúde da maioria da população pode reduzir as chances de uso de produtos não registrados.

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

A revisão bibliográfica realizada mostrou que a prescrição *off label* é bastante frequente na atenção primária à saúde no Brasil. Este amplo uso demonstra que uma grande parcela da população está sendo exposta a um risco por utilizar um medicamento de uma maneira na qual não possui sua eficácia e segurança comprovada. Além disso, diversos médicos estão se expondo ao prescrever um medicamento em desacordo com a informação descrita na bula do produto. Tal prática, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com características tão específicas como a pediátrica.

Adicionalmente, considerando que no Brasil o fornecimento de medicamentos à população é de responsabilidade do Estado, por atuação do Sistema Único de Saúde, o uso *off label* também pode gerar consequências financeiras para o sistema público, uma vez que a aquisição de alguns medicamentos têm que ser feitos fora do país, a preços elevados e em caráter emergencial (NOBRE, 2013).

Certamente, as dificuldades para a realização de ensaios clínicos com crianças propiciam a prescrição de medicamentos *off label*. Sendo assim, estudos de pós-comercialização devem ser considerados para que o uso pediátrico possa ser incluído no registro do medicamento quando resultados esclarecedores são encontrados.

## REFERÊNCIAS

DA COSTA, P. Q.; REY, L.C.; COELHO, H.L. Carência de preparações medicamentosas para o uso em crianças no Brasil. *Jornal Pediátrico do Rio de Janeiro*. 2009;85:229-35.

EKINS-DAUKES, S.; HELMS, P.J.; SIMPSON, C.R.; TAYLOR, M.W.; MCLAY, J.S. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:349-53.

GONÇALVES, M. G.; 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. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):11-17. Disponível em: < [HYPERLINK "http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0103058215001124"](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0103058215001124) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

LANGEROVÁ, P.; VRTAL, J.; URBÁNEK, K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Ital J Pediatr*. 2014;40:12. Disponível em: < [HYPERLINK "http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-40-12"](http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-40-12) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

NOBRE, P. F. S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(3):847-854, 2013. Disponível em: < [HYPERLINK "http://www.scielo.org/pdf/csc/v18n3/30.pdf"](http://www.scielo.org/pdf/csc/v18n3/30.pdf) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

PERGUNTAS e respostas sobre bula. Disponível em: < [HYPERLINK "http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-sobre-bulas"](http://portal.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-sobre-bulas) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

PESQUISA clínica. Disponível em: < [HYPERLINK "http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm"](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

RADLEY, D. C.; FINKELSTEIN, S. N.; STAFFORD, R. S. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-1026. Disponível em: < [HYPERLINK "http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410250"](http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410250) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

REGISTRO de medicamentos. 2005. Disponível em: < [HYPERLINK "http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm"](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

REGULARIZAÇÃO de produtos - medicamentos. Disponível em: < [HYPERLINK "http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-novos/registro"](http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-novos/registro) >. Acesso em: 03 jul. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejoda Asma. J Bras Pneumol. 2012; 38:S1-46.29.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicine. Geneva: WHO; 2002.