

Luís André Gomes Cardoso

# **Uso *Off-Label* de Medicamentos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014



Luís André Gomes Cardoso

# **Uso *Off-Label* de Medicamentos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Luís André Gomes Cardoso

## **Uso *Off-Label* de Medicamentos**

**Atesto a originalidade do trabalho:**

---

(Luís André gomes Cardoso)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para a obtenção do grau

de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:**

Professor Doutor Pedro Barata

Porto, 2014

## Resumo

O processo de aprovação de medicamentos para o uso clínico assenta na procura de evidência da eficácia e segurança do fármaco através da realização de ensaios clínicos, geralmente com comparação a placebo ou a outro princípio ativo para o mesmo efeito e para uma determinada indicação. Desta forma, o uso *off-label* de medicamentos consiste no uso de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou numa dosagem/via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente, uma vez que esta embora regule o mercado do medicamento, não tem jurisdição para regular os usos/prescrições. Esta prática constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos.

Neste trabalho, após uma descrição sumária do ciclo do medicamento, procurou-se definir o conceito do uso *off-label* de medicamentos, passando pelas razões que motivam esta prática, a prevalência, os fármacos mais comumente prescritos, os grupos populacionais com maior incidência, as indicações para as quais o uso *off-label* de medicamentos é a alternativa mais comum e as respetivas implicações éticas e legais, procurando também comparar a realidade europeia com a norte-americana, verificando-se que estas são sobreponíveis em muitos aspetos, nomeadamente na frequência das prescrições e fármacos mais comumente utilizados. Também se constatou que, na maioria dos estudos, mais de dois terços das prescrições *off-label* não tinham evidência científica que as fundamentasse, constituindo isto uma realidade preocupante que carece de regulação pelas entidades competentes.

**Abstract**

The process of approving drugs for clinical use is based on seeking evidence of the efficacy and safety of the drug through clinical trials, usually comparing it to a placebo or another active ingredient for the same purpose and for a specific indication. This way, the off-label use of drugs consists of using drugs for one indication, population subset or in a dosage/route of administration not approved by the national regulatory authority, since this, while regulating the drug market, it has no jurisdiction to regulate the uses/prescriptions. This practice is an unavoidable reality in modern health systems.

In this work, after a brief description of the drug cycle, we tried to define the concept of using off-label drugs, through the grounds for this practice, the prevalence, the most commonly prescribed drugs, the population groups with the highest incidence, the indications for which the off-label use of drugs is the most common alternative and the respective ethical and legal implications, also seeking to compare the european reality with the north-american, verifying that these are superposable in many aspects, especially in frequency of prescriptions and most commonly used drugs. It was also found that, in most studies, more than two thirds of off-label prescriptions had no scientific evidence supporting them, making this a disturbing reality that requires regulation by the authorities.

## **Agradecimentos**

Nesta nova e importante etapa da minha vida não podia deixar de agradecer a todos aqueles, que de uma forma ou de outra, contribuíram para que os meus objetivos fossem atingidos.

Quero começar por agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Barata, por toda a disponibilidade, compreensão e por ter sido sempre um exemplo de rigor e empenho.

Um agradecimento especial aos meus pais e irmão, pela força e confiança que me deram ao longo de toda a minha vida académica.

Por último, mas não menos importante, gostaria também de agradecer à Isabel Catarino por todo o apoio incondicional prestado ao longo da minha vida académica, assim como pela grande ajuda que sempre me deu para que concluísse os meus objetivos.

## Índice

Resumo .....	i
Abstract .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Abreviaturas .....	v
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO .....	3
2.1. Fase de investigação e desenvolvimento .....	3
2.2. Ensaio clínico .....	4
2.3. Autorização de introdução no mercado .....	5
2.4. Comparticipação .....	6
III. USO <i>OFF-LABEL</i> DE MEDICAMENTOS .....	7
3.1. O conceito de “uso <i>off-label</i> ” .....	7
3.2. Fundamento científico .....	11
3.3. A relevância da farmacovigilância .....	13
IV. IMPLICAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS .....	17
V. O <i>OFF-LABEL</i> EM POPULAÇÕES ESPECIAIS .....	20
5.1. Doentes oncológicos .....	20
5.1.1. O papel ético e deontológico do farmacêutico .....	24
5.2. População pediátrica .....	25
5.3. Outras populações .....	30
5.3.1. Grávidas .....	30
5.3.2. Obesos .....	31
VI. CONCLUSÃO .....	34
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37

## **Abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CE – Comissão Europeia

CHMP – Comité Científico de Peritos

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EMR – Estado Membro de Referência

ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica

EUA – Estados Unidos da América

FDA – U. S. Food and Drug Administration

INFARMED, I. P.- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

POL – Prescrição *Off-Label*

PUMA – Pediatric Use Marketing Authorisation

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RPS – Relatórios Periódicos de Segurança

SEAM – Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos

SNS – Sistema Nacional de Saúde

UE – União Europeia

UOLM – Uso *Off-Label* de Medicamentos

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## I - Introdução

O uso *off-label* de medicamentos implica o uso de terapêuticas para indicações, subgrupos populacionais ou em dosagens/vias administração para as quais não foram aprovadas pelas entidades reguladoras. Esta é uma questão complexa, que tem a sua gênese na premissa de que existem múltiplas limitações no processo de aprovação e na monitorização da prescrição, e de que nem sempre a evidência é suficiente para suprir a complexidade dos cuidados em saúde (O'Malley, 2012). Todavia, este tipo de prescrição pode resultar em efeitos farmacológicos adversos, pouco se sabendo sobre a sua verdadeira prevalência e determinantes, uma vez que é difícil documentar as indicações terapêuticas na base de qualquer prescrição (Eguale et al., 2012). Em algumas populações específicas em que o uso *off-label* de medicamentos é essencial, nomeadamente a população neonatal, a prevalência pode atingir os 90% (Radley et al., 2006).

Existem vários exemplos de terapêuticas médicas eficazes utilizadas em situações para as quais não foram aprovadas. Por exemplo, o uso de ácido acetilsalicílico em síndromes coronárias agudas, cuja aprovação só ocorreu muito depois de a evidência científica na prática clínica ter provado o seu benefício (O'Malley, 2012). Apesar da ausência de aprovação para uma indicação terapêutica não implicar que o fármaco seja danoso, pensa-se que o uso *off-label* de medicamentos seja uma determinante importante nos efeitos adversos evitáveis (Radley et al., 2006).

Este tipo de uso/prescrição de medicamentos é legal, uma vez que as entidades reguladoras não têm autoridade para controlar a prática médica e os médicos têm liberdade de decisão em relação ao que acham melhor para os seus doentes (Carneiro and Costa, 2013, O'Malley, 2012). Embora se pense que este seja feito com suporte na evidência científica, permitindo uma constante inovação, o uso *off-label* de medicamentos levanta preocupações relativamente aos riscos para os pacientes e aos custos inerentes para os sistemas de saúde (Radley et al., 2006).

O processo de aprovação de um fármaco para indicações específicas é um processo moroso, que requer uma média de 12 a 15 anos, ensaios clínicos e recursos financeiros substanciais, acarretando consigo um risco financeiro grande para a empresa

farmacêutica. Desta forma, a indústria só procurará aprovação para uma indicação específica se houver uma margem de lucro razoável, por isso é pouco provável que a farmacêutica acrescente uma nova indicação a um fármaco que já esteja no mercado (Carneiro and Costa, 2013, O'Malley, 2012). Portanto, existe uma limitação óbvia no processo de *labeling*, que para além de poder impedir o acesso a tratamentos eficazes, põe em causa a própria validade do mesmo. Assim, segundo O'Malley torna-se imperativa a adoção de um método que permita uma atualização simplificada das indicações da bula em concordância com a força da evidência científica (O'Malley, 2012).

Central a todo este processo é, então, a definição das indicações de um determinado medicamento, que posteriormente será aprovado ou não, de acordo com o perfil de risco/benefício que apresenta no tratamento de uma patologia específica e bem definida (Carneiro and Costa, 2013).

Neste trabalho fez-se uma breve referência ao ciclo de vida do medicamento e, posteriormente, abordou-se o uso *off-label* de medicamentos. Procurou-se abordar o seu conceito, os motivos que levam à sua existência, a evidência científica que serve como suporte, os fármacos e as indicações mais relacionadas com este tipo de prática, bem como as respetivas implicações éticas e legais. Finalmente, será feita referência às populações em que o *off-label* é inevitável, como por exemplo, a população pediátrica e oncológica.

## II - Ciclo de vida do medicamento

O ciclo de vida do medicamento compreende três fases, a fase de investigação e desenvolvimento, a fase do registo do medicamento e a fase de comercialização.

Desde a fase de investigação e desenvolvimento até à aprovação da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (fase de registo do medicamento) passam, em média, entre 12 a 15 anos. Apenas uma em cada 3000 moléculas, investigadas nessa primeira fase, chegam ao mercado, gastando-se cerca de 150 milhões de euros (INFARMED, 2014).



**Figura 1.** Ciclo de vida do medicamento (INFARMED, 2014).

### 2.1. Fase de investigação e desenvolvimento

A evolução da tecnologia científica altamente especializada e o, cada vez mais aprofundado, conhecimento dos sistemas biológicos, são fatores cruciais para que cada vez mais se desenvolvam novos medicamentos com um grau de segurança e eficácia superiores. Nesta fase procede-se à síntese e identificação de moléculas com potencial terapêutico e, posteriormente, fazem-se estudos, farmacológicos e toxicológicos, *in vivo*

(em animais) e/ou *in vitro* (por exemplo, órgãos isolados). Fazem-se também estudos galénicos para se desenvolver a forma farmacêutica mais adequada para a administração do fármaco. Resumindo, nesta fase procura-se definir o perfil farmacológico, toxicológico e farmacocinético de futuros medicamentos. Findo o processo de investigação, se se alcançarem resultados promissores, avança-se para a fase seguinte, os ensaios clínicos (INFARMED, 2014).

## **2.2. Ensaios clínicos**

Nesta fase é onde se dá início aos estudos de administração do fármaco aos seres humanos, com o objetivo principal de avaliar a segurança e eficácia do futuro medicamento. No entanto, enquanto testes em seres humanos, os ensaios clínicos estão dependentes da aprovação dos resultados obtidos na investigação, assim como da autorização e monitorização por parte das autoridades reguladoras, que no caso português correspondem ao INFARMED, I.P. (aspetos científicos) e à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (aspetos éticos), para que se possam realizar. Garantindo, deste modo, a proteção dos direitos e da saúde dos indivíduos envolvidos no estudo, assim como o cumprimento da regulamentação imposta pelas boas práticas clínicas (INFARMED, 2014).

Os ensaios clínicos compreendem quatro fases (Fase I, II, III e IV). Para que o fármaco passe para uma fase seguinte, tem de ficar demonstrado na fase anterior que este tem um perfil de segurança minimamente aceitável e que o seu potencial terapêutico permaneceu intacto. Os ensaios clínicos de Fase I são realizados num grupo de 20-80 voluntários e é onde se estuda a farmacocinética e a farmacodinâmica. Os de Fase II são realizados num grupo restrito de doentes (100 a 300) e determina as doses terapêuticas apropriadas e a segurança e eficácia a curto prazo. Nos de Fase III utiliza-se um grupo maior de doentes (500-3000), para se obter resultados mais consistentes de segurança e eficácia que suportem as indicações terapêuticas pretendidas. Compara-se com placebo ou com terapêuticas alternativas. Os de Fase IV realizam-se no contexto da prática clínica comum, para demonstrar se o medicamento tem benefícios fármaco-económicos e para o diferenciar de outros medicamentos da mesma classe (INFARMED, 2014).

Os ensaios clínicos assumem o papel mais importante para a obtenção de uma AIM, pois a evidência que neles é documentada é crucial para a avaliação/ponderação do benefício e do risco do medicamento, avaliação essa que só é possível através de evidências que demonstrem a eficácia terapêutica e a segurança do medicamento para os fins terapêuticos a que se destina (INFARMED, 2014).

### **2.3. Autorização de introdução no mercado**

Após a conclusão dos ensaios clínicos é enviado um pedido de AIM para que o medicamento possa ser colocado no mercado. Existem quatro procedimentos de AIM, o Procedimento Nacional e três procedimentos pertencentes ao Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos (SEAM) - Procedimento Centralizado, Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado. O Procedimento Nacional, a cargo do INFARMED, I.P., é para quando se pretende que o medicamento seja aprovado para introdução no mercado português. Sendo Portugal membro integrante da União Europeia (UE), a avaliação e aprovação de medicamentos, mesmo sendo para o mercado nacional, tem de se reger pelas normas do SEAM. O Procedimento Centralizado é gerido pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a avaliação do pedido de AIM é feita por um comité científico de peritos (CHMP). A decisão tomada é válida e vinculativa para todos os Estados-membros da UE. No Procedimento de Reconhecimento Mútuo o passo inicial é a obtenção de uma AIM de um Estado-Membro da UE, Estado-Membro de referência (EMR). Após a aprovação a nível nacional por parte do EMR os outros Estados-Membros podem reconhecer e aceitar a AIM. Após uma avaliação técnico-científica o medicamento é autorizado nos países envolvidos no procedimento. Por fim, no Procedimento Descentralizado o pedido de AIM é feito em simultâneo em vários países da UE, sendo que um deles assume o papel principal de avaliação (o EMR) enquanto todos os outros vão acompanhando e comentando essa mesma avaliação (INFARMED, 2014).

Independentemente de qual destes procedimentos é utilizado, é sempre efetuada uma avaliação técnico-científica antes de se conceder uma AIM. O principal objetivo desta avaliação é determinar e ponderar a relação risco-benefício e garantir que três critérios científicos importantíssimos estão presentes - a qualidade, a segurança e a eficácia do

medicamento. Caso seja concedida a AIM esta será válida por 5 anos, período durante o qual são apresentados periodicamente, ao INFARMED, I.P. ou à Comissão Europeia, os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS). Após os 5 anos, procede-se à renovação da AIM, onde é feita uma avaliação global de todos os RPS para se avaliar se a relação benefício-risco se mantém positiva. Se renovada, a AIM terá validade ilimitada, ficando, no entanto, sempre sujeita a uma farmacovigilância sem casos relevantes. A AIM inclui o Resumo das Características do Medicamento (RCM), características sob as quais o medicamento foi aprovado, ou seja, indicações terapêuticas, posologia, efeitos secundários, precauções, interações e conservação (INFARMED, 2014).

#### **2.4. Comparticipação**

Para obter comparticipação de um medicamento por parte do Sistema Nacional de Saúde (SNS), o titular da AIM tem de enviar um pedido ao Ministério da Saúde, onde posteriormente é avaliado em parceria com o INFARMED, I.P. Esta avaliação incide sobre o valor terapêutico acrescido e/ou vantagem económica, relativamente aos medicamentos da mesma classe já comparticipados. Mais pormenorizadamente esta avaliação pode-se dividir em 3 vertentes: a Farmacêutica, a Clínica e a Económica. Na avaliação Farmacêutica o objetivo é verificar se as exigências impostas, no tratamento das patologias para o qual foi aprovado, são cumpridas. Na avaliação Clínica, avalia-se a evidência clínica comparativamente aos medicamentos da mesma classe já comparticipados, tendo de ser pelo menos tão eficaz quanto estes para se decidir se deve ou não ser comparticipado. Por último a avaliação Económica, onde se verifica se há vantagem económica do medicamento relativamente aos já comparticipados. Em suma, esta avaliação procura determinar se existe um valor terapêutico acrescentado e ponderar a relação custo/efetividade – “*value for Money*” (INFARMED, 2014).

### III - Uso *off-label* de medicamentos

#### 3.1. O conceito de “uso *off-label*”

O uso *off-label* de medicamentos (UOLM) define-se como sendo o uso de fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou numa dosagem/via de administração, não aprovada pela entidade reguladora competente, baseando-se no conceito da liberdade de decisão pertencente aos médicos, no que consideram ser o mais benéfico para os seus pacientes (Carneiro and Costa, 2013, Epstein and Huang, 2012).

As entidades reguladoras como a U. S. Food and Drug Administration (FDA) e a EMA (e no caso português o INFARMED, I.P.), regulam o mercado do medicamento mas não as prescrições propriamente ditas (Dal Pan, 2012). Existem várias razões para se recorrer ao UOLM, em primeiro lugar a ausência de aprovação do fármaco para uma população específica (grávidas, crianças, obesos, idoso, etc.). Em segundo lugar, a existência de uma doença crónica terminal que leve ao uso de qualquer terapêutica medicamentosa, lógica, disponível. Em terceiro lugar, quando um fármaco de uma determinada classe é aprovado para uma determinada indicação, tende-se a usar outros da mesma classe, não aprovados para essa mesma indicação. Além disso, quando duas patologias têm fisiopatologias semelhantes, se o fármaco estiver aprovado para o tratamento de uma delas, há a tendência de arriscar o seu uso para o tratamento da outra (Wittich et al., 2012).

O UOLM é legal, e no geral acredita-se ser suportado por alguma evidência científica, sendo comum em certos contextos clínicos. Apesar de a sua prática atuar como uma via de inovação, levantam-se algumas questões no que toca aos riscos para os pacientes e custos inerentes para os serviços de saúde (Radley et al., 2006). Pois, embora a ausência de aprovação para uma determinada indicação não implique que o fármaco seja perigoso nessa circunstância, suspeita-se que o UOLM seja uma determinante importante de efeitos adversos de fármacos passíveis de prevenção. De facto, quando a tiagabina, um fármaco aprovado para o tratamento de crises parciais (epilepsia), foi utilizado *off-label* para o tratamento de patologia psiquiátrica, ocorreram convulsões e *status epilepticus*. Mais recentemente, o uso *off-label* de quinina para o tratamento de câibras noturnas da

perna, resultou em efeitos adversos sérios como trombocitopenia e hemorragia gastrointestinal (Eguale et al., 2012).

O UOLM abrange quase todas as classes farmacológicas, e dentro destas existem fármacos que, apesar de não terem a indicação formal aprovada para determinada patologia, apresentam boa evidência científica terapêutica. É importante salientar, que apenas a entidade detentora da AIM para um determinado fármaco tem autorização legal para modificar ou alterar as indicações/especificações do mesmo (Carneiro and Costa, 2013).

O principal problema no que toca a aprovação de um fármaco para uma determinada indicação, é que, como já foi dito previamente, apenas a companhia que produz o novo fármaco, pode procurar aprovação para uma indicação em particular. Desta forma, se não for do seu interesse investigar um determinado uso, este vai permanecer não aprovado, levando ao seu uso *off-label*. Segundo Casali, é esta dinâmica que está na base da criação da chamada “zona cinzenta” da medicina baseada na evidência.

A necessidade persistente do uso *off-label* constitui uma preocupação central para a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que considera que no ato do UOLM o médico é obrigado a assumir uma responsabilidade especial, estando formalmente a usar um fármaco que a entidade reguladora não assumiu como seguro e eficaz, podendo ser chamado a responder legalmente por isso (Casali, 2007).

O espectro do UOLM é vasto, incluindo fármacos recomendados por normas de orientação clínica (ácido acetilsalicílico na profilaxia da doença coronária), fármacos de 1ª linha (gabapentina na neuropatia diabética) e fármacos de última linha (tacrolimus nas doenças autoimunes) (Carneiro and Costa, 2013).

Segundo um estudo norte-americano de Radley et al., em 2001 foram realizadas 150 milhões de prescrições *off-label* (POL) nos EUA, constituindo 21% de todas as prescrições medicamentosas. Este tipo de prescrição era mais comum na terapêutica cardiológica e anticonvulsivante, ambas com uma taxa de POL de 46%, e também nos medicamentos para o tratamento da asma (42%), e menos comum nos medicamentos para

controlo da Diabetes Mellitus (<1%), analgésicos (6%) e antidislipidémicos (7%). No que toca a medicamentos específicos, a gabapentina, amitriptilina e dexametasona foram os fármacos com maior taxa de prescrição *off-label*, 83%, 81% e 79% respetivamente. Um outro estudo, canadiano, apresenta resultados sobreponíveis, aos quais se acresce uma taxa de prescrição *off-label* de quinina (um anti-malárico) de 99,5% (Egualé et al., 2012, Radley et al., 2006).

Na tabela 1 podemos verificar a percentagem de prescrição *off-label* para alguns fármacos, a frequência da sua prescrição e o grau de evidência científica a suporta.

Tabela 1. Uso <i>off-label</i> por fármaco e grau de evidência científica				
Fármaco	Nº de prescrições	%		
		<i>Off-label</i>	Forte evidência	Sem evidência
Quinina	953	99,5	0	100,0
Gabapentina	840	99,2	4,0	96,0
Clonazepam	2370	96,2	1,1	98,9
Amitriptilina	1670	93,7	45,4	54,6
Trazodona	1700	92,6	0	100,0
Betahistidina	715	91,5	0	100,0
Oxazepam	2132	72,0	98,1	1,9
Quetiapina	983	66,7	0	100,0
Azitromicina	2155	65,7	3,7	96,3
Olanzapina	478	54,2	0	100,0
Diclofenac + Misoprostol	899	53,1	18,2	81,8
Risperidona	480	43,8	0	100,0
Celecoxib	3987	42,4	0	100,0
Bisoprolol	1661	40,4	97,9	2,1
Citalopram	2973	35,6	0	100,0

Retirado de: (Egualé et al., 2012)

Este último estudo, retira proveito do facto de no seu serviço de saúde, ser necessária a colocação da indicação terapêutica na prescrição eletrónica, verificando-se uma prevalência de 11% de POL. As POL mais comuns eram de fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (26,3%) [incluindo anticonvulsivantes (66,6%), antipsicóticos (43,8%) e antidepressivos (33,4%)], agentes anti-infecciosos (17,1%), e medicamentos para patologia da boca, nariz e ouvido (15,4%). Verificou-se também que as patologias que eram mais passíveis de serem tratadas com o UOLM (não sendo necessariamente as

mais comuns) eram câibras noturnas e vertigem posicional benigna, para as quais 200% das prescrições eram *off-label*. Na tabela 2 podemos observar as 10 patologias clínicas com maior incidência de UOLM e as respetivas POL mais frequentes (Egualde et al., 2012).

**Tabela 2. 10 Principais indicações tratadas com *off-label* e respetivos fármacos**

Patologia para tratamento	Nº de prescrições	Off label, Nº. (%)	Nome do Farmaco, %		
			POL + comum	2ª POL + comum	3ª POL + comum
Vertigem posicional benigna	654	653 (100,0)	Betahistina (100,0)	...	...
Câibras Noturnas	948	948 (100,0)	Quinina (100,0)	...	...
Dor neuropática	1153	1147 (99,5)	Gabapentina (51,5)	Amitriptilina (15,5)	Topiramato (7,8)
Dor crónica	251	213 (84,9)	Amitriptilina (90,1)	Gabapentina (0,9)	Nabilona (0,5)
Fibromialgia	816	547 (67,0)	Ciclobenzaprina (74,0)	Gabapentina (11,0)	Venlafaxina (6,0)
Arritmia	752	453 (60,2)	Metoprolol (37,1)	Atenolol (34,3)	Nadolol (18,7)
Ansiedade generalizada	3275	1522 (46,5)	Citalopram (54,7)	Clonazepam (13,7)	Sertralina (12,6)
Insónia	10 392	4535 (43,6)	Oxazepam (33,2)	Trazodona (29,9)	Clonazepam (11,7)
Distúrbio bipolar	643	177 (27,5)	Lamotrigina (74,0)	Topiramato (13,6)	Gabapentina (11,3)
Neuropatia diabética	338	68 (20,1)	Gabapentina (89,7)	Pentoxifilina (5,9)	Paroxetina (4,4)

Retirado de: (Egualde et al., 2012)

Egualde et al., também verificaram que a taxa de POL é inferior para fármacos com 3 ou 4 indicações aprovadas, comparativamente aos fármacos com uma ou duas indicações aprovadas (6.7% vs 15.7%).

De uma forma geral, na prática existem dois tipos de UOLM, aquele em que um fármaco é usado para uma patologia diferente daquelas para as quais está indicado, por exemplo a gabapentina, um antiépilético usado no tratamento da dor neuropática, e aquele em que é usado um fármaco onde as especificações para as quais foi aprovado não são respeitadas, como por exemplo, o uso do sildenafil, um fármaco aprovado para o tratamento da disfunção erétil, usado para melhorar a performance sexual (Carneiro and Costa, 2013). Radley *et al.*, aponta exemplos semelhantes, referindo que muitas das POL representam

uma extensão prolongada da indicação aprovada, como por exemplo o salbutamol, que estando aprovado para o tratamento da asma, é utilizado como terapêutica *off-label* da DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), que tem uma fisiopatologia semelhante. Por outro lado, há POL que são realizadas para patologias completamente diferentes daquelas para as quais o fármaco foi aprovado, como é o caso da metformina, um antidiabético oral, usada no tratamento da Síndrome do Ovário Poliquístico e hirsutismo (Radley et al., 2006).

### 3.2. Fundamento científico

Apesar de haver evidência suficiente a justificar alguns UOLM, a falta de aprovação pela entidade competente implica que a utilização *off-label* não foi submetida ao mesmo grau de escrutínio científico do que as indicações aprovadas. É sabido que o processo de desenvolvimento de um fármaco até à sua aprovação, para uma determinada indicação, demora cerca de 12 a 15 anos. Embora a entidade detentora da AIM possa adicionar novas indicações, raramente o faz, uma vez que os ensaios clínicos necessários para que isso aconteça são muito longos e dispendiosos, e o estímulo para os realizar é pequeno visto que o medicamento já se encontra disponível no mercado. Mesmo a indústria farmacêutica de genéricos não se tem perfilado para realizar os ensaios clínicos randomizados necessários a novas aprovações, pela mesma razão financeira (Radley et al., 2006, Carneiro and Costa, 2013). Assim sendo, a evidência científica das utilizações *off-label* na prática clínica regular, é significativamente inferior à que a indústria farmacêutica teria que providenciar para obter aprovação pela entidade reguladora para essa mesma indicação. Embora a regulação nesta área esteja a aumentar, não se pode fazer promoção direta de medicamentos para usos não aprovados, restringindo esta promoção à classe médica. (Radley et al., 2006)

No seu estudo, Radley *et al.*, verificou que a maioria das POL, isto é, 73%, não tinha evidência de eficácia clínica, com menos de um terço (27%) a apresentar forte evidência científica (Radley et al., 2006). No estudo de Egualé *et al.*, a taxa de prescrição *off-label* sem evidência científica foi de 79%. Já verificamos na tabela 1 deste trabalho a evidência científica que suporta o uso *off-label* de determinados fármacos (Egualé et al., 2012).

A maior disparidade entre o UOLM, cientificamente suportado *versus* não suportado, ocorreu sobretudo na terapêutica psiquiátrica (4% com forte evidência *vs.* 96% com evidência limitada) e anti alérgica (11% com forte evidência *vs.* 89% com evidência limitada). Esta tendência verificou-se para todas as classes farmacológicas exceto para a terapêutica antidiabética (Radley et al., 2006). No estudo canadiano, verificou-se que a evidência científica no UOLM era nula para o tratamento antineoplásico, e muito baixa (1,6%) nos fármacos para tratamento de afeções de ouvido/nariz/garganta. A evidência era maior na classe de fármacos cardiovasculares (58,8%) e dermatológicos (65,9%). Constatou-se também, que o UOLM baseado na evidência era mais utilizado em fármacos com apenas uma ou duas indicações aprovadas (*vs.* os que têm três ou quatro) e em grupos de pacientes mais velhos e com patologias mais graves. Isto também se observa para os fármacos aprovados antes de 1996, embora sejam mais frequentemente usados *off-label*, quando comparados com os aprovados após 1996. Médicos licenciados entre 1980-2000, fizeram mais POL sem evidência científica que os colegas licenciados entre 1960-1980 (Egualé et al., 2012).

Gijsen *et al.*, de forma a avaliar a extensão do UOLM não suportado pela evidência na Holanda, quantificaram as “POL mal fundamentadas”, definindo-as como “POL que não são recomendadas pelos livros de farmacoterapêutica ou pelas *guidelines* da prática clínica”. Utilizaram uma base de dados representativa, *Netherlands Information Network of General Practice*, de forma a identificar e estudar as características clínicas de todos os pacientes aos quais foi prescrita uma das 48 “combinações de fármacos ou indicações *off-label* mal fundamentadas”, pré-selecionadas a partir de 477 combinações *off-label* conhecidas em 2004. Em 21 das 48 combinações não existiu qualquer POL não fundamentada. Os medicamentos associados à maior taxa de POL mal fundamentada foram a betahistina (26,7%), celecoxib (16,3%) e etoricoxib (12,5%). Os autores salientam que o rastreio e estudo das POL mal fundamentadas pela evidência científica deve ser feito regularmente (Gijsen *et al.*, 2009).

Chen *et al.*, com o objetivo de avaliar o conhecimento dos médicos dos EUA sobre as indicações aprovadas pela FDA e sobre evidência científica na base de certas prescrições medicamentosas, conduziram um inquérito a 599 clínicos gerais e 600 psiquiatras, que incluía 14 pares “fármaco – indicação” (por exemplo, gabapentina no tratamento da

neuropatia diabética), que variavam no seu *status* de aprovação pela FDA e níveis de evidência terapêutica. Foi utilizado o DRUGDEX (um compendio farmacológico) para determinar o *status* de *labeling* e o nível de evidência relativa e eficácia. A taxa de adesão foi de 47%. Entre os que responderam, independentemente da experiência com o fármaco, percentagem média de resposta corretas foi de 55%. Esta percentagem sobe ligeiramente entre os médicos que já prescreviam o fármaco para uma determinada patologia. Os autores verificaram uma forte correlação entre a percentagem de médicos que acreditavam que a prescrição era *on-label* e com forte evidência científica. Assim, concluíram que é necessário reforçar os esforços na educação e informação dos médicos sobre os medicamentos que estes prescrevem *off-label* (Chen et al., 2009).

### **3.3. A relevância da farmacovigilância**

A monitorização da segurança de um fármaco é um processo contínuo que começa antes da sua primeira administração em humanos e continua ao longo do ciclo de vida do medicamento. Antes da aprovação para venda, têm de ser garantidos dados dos estudos *in vitro*, estudos animais, estudos clínicos farmacológicos e ensaios clínicos, que confirmem a segurança e eficácia do medicamento para as indicações específicas. Na altura da aprovação, existem geralmente dados consideráveis sobre os perfis dose-resposta e de efeitos adversos do medicamento nas populações estudadas. O estudo pré-aprovação de um medicamento é muito rigoroso e a revisão dos dados, bastante exigente. Apesar disso, existem algumas limitações neste processo sendo, por isso mesmo, necessária a monitorização contínua. Uma das razões para uma farmacovigilância contínua, assenta no facto de que os ensaios clínicos envolvem um número limitado de pessoas comparativamente às que utilizarão o medicamento. Assim sendo, apenas os efeitos adversos mais comuns são rastreados. Raramente os estudos pré-aprovação permitem identificar efeitos adversos raros, que podem ser sérios. Outra razão é a de que nos ensaios clínicos existem critérios de exclusão e inclusão restritivos, tornando os grupos estudados mais homogêneos, comparativamente aos que se encontram na prática clínica, que tendem a ter um maior número de comorbilidades e medicação crónica. Na mesma linha de raciocínio, os pacientes na prática clínica incluem idosos e crianças que geralmente não são incluídos nos ensaios (Dal Pan, 2012).

É importante salientar que sendo o UOLM comum, é imprescindível para a saúde pública a monitorização contínua do mesmo. Além disso, esta monitorização tem um papel crítico nesse contexto, permitindo obter informações adicionais sobre a segurança medicamentosa para indicações não aprovadas. Mesmo nessas circunstâncias é possível obter dados potencialmente relevantes para a prescrição aprovada, podendo também servir de estímulo para que se realizem estudos mais formais (Dal Pan, 2012).

Segundo Dal Pan, não existem ferramentas ou metodologias específicas para a monitorização da segurança do UOLM, sendo desta forma utilizadas as abordagens geralmente usadas na monitorização após a introdução no mercado dos fármacos aprovados. Estas abordagens incluem as notificações espontâneas, estudos epidemiológicos observacionais (casos-controlo, coortes, ensaios clínicos) e, mais recentemente, fontes *online* surgiram como potenciais provedores de informação sobre a segurança medicamentosa (Dal Pan, 2012).

Durante mais de 40 anos a declaração espontânea (*case report*) dos efeitos adversos serviu de alicerce da monitorização da segurança após a AIM. Estas declarações dependem do resumo adequado dos detalhes clínicos mais importantes de forma a permitir uma avaliação independente da potencial causa de um fármaco, desenvolver um efeito adverso. Apesar de terem um papel importante, o seu uso é limitado uma vez que a maioria não tem detalhes clínicos suficientes para uma avaliação independente. Além disso, muitos não contêm a indicação do seu uso ou outros detalhes que permitam verificar se o efeito adverso ocorreu num contexto *on-label* ou *off-label* (Dal Pan, 2012).

Flowers *et al.*, após a revisão de 31 declarações à FDA, concluíram que a tiagabina, um antiepilético utilizado no tratamento adjuvante das crises parciais em adultos e crianças com idade superior a 12 anos, está associado ao desenvolvimento de convulsões quando utilizado *off label*. Após a revisão o autor conclui que isto ocorreu por 3 razões: a primeira prende-se no facto de a tiagabina ter sido prescrita nas doses adjuvantes sem estar associada a um indutor das enzimas hepáticas, nomeadamente do citocromo P-450 3A4, sendo que este fármaco foi desenvolvido e ensaiado em pacientes que tomavam outros fármacos antiepiléticos indutores destas mesmas enzimas. Noutros casos este fármaco foi usado dentro das indicações para as quais foi aprovado, exceto na dose, a qual foi

aumentada no sentido de aumentar o limiar convulsivo. A segunda razão assenta no facto de os médicos não contarem com o efeito paradoxal e não associarem as convulsões a um efeito secundário do fármaco. A terceira razão deve ao facto de ter ficado demonstrado, após a revisão de algumas notificações espontâneas, que a tiagabina foi usada em associação com fármacos que diminuem o limiar convulsivo, como antipsicóticos e antidepressivos (Flowers et al., 2006).

Relativamente aos estudos epidemiológicos observacionais, estes providenciam um método eficaz de monitorização e têm o potencial de serem dirigidos ao UOLM. Como nas declarações, estes estudos são baseados em experiência clínica, permitindo a avaliação da segurança em condições de utilização efetiva. Este tipo de estudo pode incluir um grupo de controlo (como nos ensaios clínicos), de forma a poderem ser testadas hipóteses de uma maneira formal. Os dois tipos mais comuns são os “casos-controlo” e “coortes”. Uma das principais *nuanças* neste tipo de estudo é a indicação, uma vez que os pacientes que são tratados com o medicamento diferem entre si no que à indicação diz respeito, sendo que essa mesma indicação para tratamento pode ser a responsável pelo aparecimento dos efeitos adversos propriamente ditos. Um outro desafio consiste em obter dados precisos sobre a indicação do uso, uma vez que muitos estudos observacionais são baseados em dados administrativos eletrónicos dos cuidados de saúde que têm como objetivo primário a gestão dos benefícios. O estudo da segurança do fármaco é apenas um objetivo secundário, tendo frequentemente que assentar em inferências por parte dos autores do mesmo. Esta característica limita o uso destas bases de dados para estudos de segurança de um fármaco que se foque no seu uso *off-label*. Existem poucos estudos observacionais no contexto *off-label* (Dal Pan, 2012, Flowers et al., 2006).

Outro mecanismo útil na coleção de dados de segurança após a AIM, incluindo as medicações utilizadas *off-label*, são os registos. Estes constituem um “sistema organizado para a coleção, armazenamento, procura, análise e disseminação de informação de pessoas expostas a uma intervenção médica específica, e que têm uma doença particular (que as predispõe a um evento relacionado com a saúde) ou uma exposição prévia a substâncias (ou circunstâncias) que se sabe ou suspeita que causem problemas de saúde.”. A recolha de dados prospectivamente, permite adquirir informação precisa sobre as características dos pacientes, antecedentes e comorbilidades, doses e duração das

terapêuticas medicamentosas. Assim sendo, os registros podem ser particularmente úteis para obter informação que não está presente nas bases de dados administrativas eletrônicas (Dal Pan, 2012).

Por último, os ensaios clínicos têm um papel importante no estudo pré e pós introdução no mercado, sendo a sua maioria concebidos para avaliar a eficácia de uma determinada terapêutica. Devido ao facto de o poder estatístico ser geralmente baseado numa medida de resultados eficazes e específicos, não são muito adequados para a deteção de efeitos adversos raros. Além disso, o tamanho da amostra é geralmente insuficiente para permitir a determinação de diferenças estatisticamente significativas no que toca à frequência de efeitos adversos entre os dois tratamentos (fármaco *versus* placebo). A maioria dos UOLM não têm dados de ensaios clínicos sobre o seu perfil de segurança, mas em alguns casos estes foram realizados para testar a eficácia desse mesmo uso. Um exemplo é o do sulfato de quinina (antimalárico), já abordado previamente neste trabalho. Este medicamento começou a ser utilizado em 1930 para ao tratamento de câibras noturnas idiopáticas, e tem como efeito adversos particularmente grave a trombocitopenia. Em 2006 a FDA lançou um aviso sobre o uso *off-label* da quinina para o tratamento desta patologia benigna (Egualé et al., 2012). Em 2010, Katzberg et al., numa avaliação pelo subcomité da Academia Americana de Neurologia, fez uma revisão de 563 artigos, dos quais 24 preencheram os critérios de inclusão, como sendo ensaios clínicos prospetivos que avaliavam a eficácia do quinino e seus derivados, no tratamento das câibras noturnas. Após a avaliação destes estudos os autores concluíram que embora eficazes (nível de evidência A), devia ser evitada a utilização rotineira destes fármacos no tratamento das câibras, devido a sua potencial toxicidade (Katzberg et al., 2010). Dal Pan, acrescenta que a grande maioria dos ensaios clínicos para o estudo desta questão incluem populações pequenas, não se detetando assim efeitos raros, nomeadamente a trombocitopenia, que não foi detetado num ensaio clinico, mas sim através de uma notificação espontânea (Dal Pan, 2012). Também é importante a monitorização de padrões de utilização segura. Num estudo sobre o aparecimento de discinesia tardia com a metoclopramida, os autores verificaram que em 15% dos casos esta foi prescrita por mais de 90 dias, limite máximo indicado pela marca (Egualé et al., 2010).

Relativamente à monitorização futura, Egualé *et al.*, realizaram um estudo com o objetivo de determinar a sensibilidade e valor preditivo positivo de um sistema de prescrição eletrónico, *The Medical Office for the XXI Century* (MOXXI), na documentação das indicações para o tratamento no momento da prescrição e para investigar a indicação do tratamento de forma a avaliar a prescrição *off-label* nos cuidados de saúde primários. Os autores concluíram que este sistema de prescrição constitui um método válido para documentar a indicação do tratamento no momento da prescrição, considerando que os seus resultados oferecem forte evidência para a implementação mandatária do registo da indicação para o tratamento na generalidade dos sistemas de prescrições eletrónicas, de forma a providenciar informações críticas para a avaliação da segurança e eficácia dos fármacos (Egualé *et al.*, 2010).

Outros trabalhos apontam também bons resultados com outras medidas, nomeadamente a utilização de comunidades de pacientes *online* ou o envio de questionários sobre efeitos adversos aos pacientes.

#### **IV - Implicações éticas e legais**

Apesar de ser uma prática comum em certos subgrupos de pacientes, a prescrições *off-label* levantam importantes questões éticas e legais.

Como já foi dito previamente neste trabalho, o UOLM não viola qualquer lei nacional ou europeia. Na circular informativa nº 184/CD de Novembro de 2010 (Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto), o INFARMED, I.P., em resposta a questões frequentes sobre as condições a que deve obedecer a utilização de medicamentos em indicações terapêuticas diferentes das que se encontram aprovadas, esclarece que esta entidade e a EMA dispõem de comissões especializadas, nomeadamente da Comissão de Avaliação de Medicamentos, às quais compete, genericamente, emitir pareceres em matérias relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das AIM. Desta forma “Não compete ao INFARMED, I.P., pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM”, sendo que “a utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que entende que um dado medicamento se

adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um doente seu”. Salienta também que “é competência das comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição, pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes” (INFARMED, 2010).

Do ponto de vista Deontológico e segundo o Princípio da Liberdade Terapêutica (artigo 142º-Código Deontológico da Ordem dos Médicos), sem excluir, a prudência e consciência do médico neste ato, limitando a prescrição ao interesse do doente, os médicos têm o direito de prescrever o que no seu entender se afigurar ser o melhor e mais adequado para o doente, recolhendo naturalmente sempre o seu Consentimento Informado (OM, 2008). Assim sendo, o UOLM acarreta um risco acrescido relativamente à responsabilidade civil do prescritor. O médico frequentemente não tem acesso a todos os dados de segurança e eficácia para esse medicamento para uma determinada indicação, pelo que se torna um imperativo ético a informação cuidada do paciente para este facto (Almeida, 2014). O profissional de saúde, em caso de reações adversas ou efeitos cruzados com outro medicamento, poderá ter de responder pela sua conduta, sem que se possa salvaguardar com uma defesa baseada na evidência, de que a prescrição *off-label* pela qual decidiu era a mais indicada para o seu doente (Vale, 2006). Deve também, haver sempre uma análise do custo/benefício para o sujeito passivo da prescrição *off-label*, justamente por o medicamento em causa não ter sido aprovado para aquela finalidade terapêutica (Almeida, 2014).

Como já foi salientado previamente, após a AIM a indústria farmacêutica não tem muito interesse em fazer os ensaios clínicos necessários para a aprovação de um determinado medicamento para novas indicações. Desta forma, muitas das POL baseadas na evidência, advém de muitos anos de utilização e dos dados clínicos cruciais que desta experiência foram sendo adquiridos. Assim sendo, a POL contribui, até certo ponto, para a inovação na área da medicina, e desta forma, também nesta situação devem ser aplicados os princípios universais subjacentes à investigação biomédica, aos quais correspondem iniludivelmente o Princípio da Autonomia e Consentimento Informado (respeito pelas pessoas), o Princípio da Beneficência e não Maleficência (exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos, em que os benefícios têm que ser superiores aos riscos), o Princípio da Justiça (equidade no acesso) e o Princípio da Responsabilidade (Vale, 2006).

A doutrina do consentimento informado obriga os médicos a comunicar de forma perceptível, aos seus pacientes, toda a informação relevante sobre o tratamento proposto, incluindo riscos e benefícios, prognósticos e alternativas. Na circular normativa 015/2013 da Direção Geral de Saúde (DGS), o consentimento informado, esclarecido e livre, é dado por escrito, no caso de prescrição *off-label*, de acordo com o previsto em lei, regulamento ou norma (DGS, 2013).

Relativamente ao papel da lei, os casos de responsabilidade médica não são, por regra, dolosos, mas sim negligentes (violação do dever de cuidado). Ao médico não é exigível obtenção de fins mas sim de diligência na procura de obter de resultados. Para que exista conduta conforme aos deveres de cuidado, o médico deve ponderar os interesses em jogo: atuação (prescrever o medicamento); avaliação do risco provável; avaliação do risco decorrente; equacionar criticamente os riscos/benefícios do tratamento. A simples prescrição *off-label* não constitui por si só um ato ilícito, exceto se o médico violar as *leges-artis* (*as regras da arte médica*) e criar perigo para a vida ou de grave ofensa para o corpo ou saúde do doente (artigo 150.º n.º 2 do Código Penal). Se prescrever um medicamento *off-label* sem o consentimento do doente, é igualmente punido nos termos do artigo 156.º do Código Penal (Almeida, 2014).

No que toca à responsabilidade penal, considerando-se a prescrição como intervenção ou tratamento médico pode-se (artigo 150.º do Código Penal), se o tratamento for clinicamente indicado e praticado de acordo com as *leges artis*, com finalidade terapêutica, não constitui ofensa corporal. Constituirão sim ofensas à integridade física, as intervenções que ocorram em campos não cobertos pelos conhecimentos e experiência da medicina, de carácter experimental ou ainda não suficientemente comprovadas, mesmo quando levadas a cabo por forma técnica e cientificamente irrepreensível, ou que não sejam realizadas por um médico ou pessoa legalmente autorizada. Ou ainda, intervenções feitas com finalidades que não possam relacionar-se com a terapêutica no sentido amplo. A intervenção ou tratamento médico conforma uma intervenção arbitrária se for levada a cabo sem o consentimento do doente, preenchendo um crime contra a sua liberdade, segundo o artigo 156.º do Código Penal., pelo que o consentimento só será eficaz “quando o doente tiver sido devidamente esclarecido sobre a índole, alcance, envergadura e possíveis consequências da intervenção ou do tratamento”, nos termos do

artigo 157.º do Código Penal. Desta forma, se um médico experimentar uma terapêutica ainda não suficientemente avaliada, não incluída em protocolos embora já discutida no “mundo” da medicina, incorre no risco de ser acusado e condenado por ofensas corporais se não for obtido o consentimento informado (Almeida, 2014).

## **V - O *off-label* em populações especiais**

Segundo Radley *et al.*, a maioria dos estudos sobre o uso *off-label*, considera esta prática no contexto de populações clínicas estritamente definidas incluindo, patologia psiquiátrica, VIH, crianças e grávidas (Radley *et al.*, 2006). A ausência de estudos dirigidos a estas populações pode ter consequências catastróficas, como já verificado ao longo da história médica. Quando em 1931 a sulfanilamida (sulfonamida antibacteriana) se tornou disponível, era necessária uma preparação líquida para que pudesse ser administrada em crianças por via oral. Dada a difícil solubilidade desta substância em água, Massengill preparou um elixir contendo dietilenoglicol. Já nessa época a medicação obedecia a requisitos de rigor e os folhetos informativos tinham de ter informação fidedigna. Contudo, não existiam normas de segurança que obrigassem a uma experimentação prévia à comercialização. Nesse contexto morreram 107 pessoas, incluindo crianças, por toxicidade do dietilenoglicol. Malformações congénitas pelo uso da talidomida (usada inicialmente como sedativo) nos anos 60 e o “gray-baby syndrome” (síndrome do bebé cinzento), associado ao uso de cloranfenicol (antibiótico) no período neonatal, são outras ocorrências que resultaram da não investigação em populações especiais e que alertaram para a necessidade de experimentação neste grupo e de normas que regulem a mesma (Vale, 2006).

### **5.1. Doentes oncológicos**

Um exemplo bastante mediático é o dos doentes oncológicos. A terapêutica do cancro levanta sérias questões éticas dentro de um cenário complexo. O período após o diagnóstico é frequentemente descrito como uma fase onde sérias preocupações sobre a vida e a morte predominam. Trata-se de uma transição aguda entre saúde e doença severa, afetando toda a interface social em torno do doente, e onde mesmo após a cura ou remissão crónica se mantém como uma situação traumática (Bernardi and Pegoraro,

2008). Estima-se que a taxa de utilização de medicamentos *off-label* nestes doentes seja de cerca de 50%, podendo ser até maior no caso da oncologia pediátrica (Casali, 2007). Um estudo americano sobre a utilização do rituximab (imunomodulador) mostra que este foi utilizado *off-label* em 75% das 428 prescrições avaliadas (Kocs and Fendrick, 2003).

O UOLM é uma questão mais crítica na área da oncologia do que em outras áreas médicas, por diversas razões. A principal é a quantidade de tipos de neoplasias existentes, uma vez que um único antineoplásico pode ser útil em várias neoplasias diferentes. Além disso há uma escassez de fármacos eficazes. Outras razões incluem, dificuldades na realização de ensaios clínicos, a difusão rápida de resultados preliminares e atrasos na aprovação de novos fármacos pelas entidades reguladoras (Casali, 2007, Lerosé et al., 2012).

Na prática, muitas terapêuticas antineoplásicas comuns não têm a aprovação para todas as indicações nas quais são eficazmente utilizadas. Geralmente, assim que a patente termina, nenhuma companhia farmacêutica tem qualquer interesse em criar uma extensão às indicações aprovadas. Além disso, os tipos de cancro mais raros são tipicamente negligenciados. Considerando esta questão, são atribuídos benefícios às empresas farmacêuticas que procurem obter aprovação de novos fármacos para doenças raras, os chamados “medicamentos órfãos”. Desta forma, muitos agentes antineoplásicos estão agora a obter aprovação com este rótulo (Casali, 2007, Lerosé et al., 2012).

Uma ferramenta integral em oncologia médica são os compêndios farmacológicos. Estes devem servir de mecanismo para assegurar que os pacientes têm acesso aos fármacos mais recentes e eficazes disponíveis, assim que alguma evidência científica se torne disponível para alguma indicação específica *off-label*. Numa revisão sistemática por Abernethy *et al.*, com objetivo de avaliar se os compêndios farmacológicos providenciam informação baseada em evidência e atualizada para o UOLM em oncologia, analisaram 6 compêndios farmacológicos (por exemplo: DRUGDEX) e concluíram que existe falta de transparência, citam pouca evidência atualizada e não possuem métodos sistemáticos de rever e/ou atualizar a evidência. Desta forma, é de carácter urgente a criação de mecanismos de otimização da utilização destas ferramentas (Abernethy et al., 2009).

Uma forma diferente de UOLM, comum em oncologia, é a prescrição de terapêuticas antineoplásicas que estejam a ser testadas em ensaios clínicos e que podem estar disponíveis fora destes ensaios ou dos protocolos, embora os fármacos não estejam licenciados, e portanto ainda não foram introduzidos no mercado (Casali, 2007, Lerose et al., 2012)

Peppercorn *et al.*, avaliaram as práticas e atitudes relativamente a estas prescrições *off-label*, nos oncologistas dos EUA. Os autores examinaram a resposta a um questionário concebido para avaliar a prevalência e frequência da prescrição “fora do protocolo”, que é definida como “aquela que ocorre quando uma medicação é dada para uma indicação não aprovada, com o fármaco a ser avaliado simultaneamente num ensaio clínico para essa mesma indicação.” Apesar de uma taxa de adesão baixa ao inquérito (31%), 81% dos oncologistas admitiram ter realizado, pelo menos uma vez, este tipo de prescrição, e 93% afirmam discutir a sua instituição com os pares. Os autores concluem assim que a discussão e uso de medicamentos anti neoplásicos “fora do protocolo” é comum, sendo importante discutir problemas éticos e clínicos da mesma (Peppercorn et al., 2008).

Trotta *et al.*, realizaram um estudo que compara a EMA e FDA relativamente à avaliação e aprovação de novas indicações antineoplásicas. Os autores verificaram que em 47 das 100 novas indicações aprovadas entre 1995 e 2008 existiu pelo menos uma diferença entre as duas agências. Em 19 destas a diferença foi que uma das agências aprovou a indicação e a outra não. As restantes indicações, embora aprovadas por ambas as agências, tinham discrepâncias clinicamente significativas no algoritmo terapêutico. Verificou-se também uma tendência geral, em que a agência que aprovava o fármaco em segundo lugar era geralmente mais restritiva na redação da indicação do que a primeira (Trotta et al., 2011).

Um exemplo prático é o do trastuzumab (anticorpo monoclonal/imunomodelador). Este fármaco foi aprovado pela FDA em 1998 para mulheres com cancro da mama metastizado, em tumores que tinham sobreexpressão da proteína HER 2. O mesmo aconteceu na União Europeia no ano 2000. Em 2005 vários estudos mostraram a eficácia deste medicamento no tratamento do cancro da mama em estadio inicial HER-2 positivo. No ano seguinte a EMA aprovou a sua utilização em neoplasias malignas da mama HER-

2 positivas em estadio inicial, após cirurgia e quimioterapia convencional. Esta aprovação foi seguida pela FDA 6 meses depois. Na mesma altura a FDA aprovou a utilização do trastuzumab em associação com doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel (antineoplásicos) para o tratamento adjuvante em mulheres com gânglio sentinela positivo (Lerose et al., 2012).

Outro exemplo é o do bevacizumab (anticorpo monoclonal/imunomodulador), que em Fevereiro de 2008 recebeu aprovação acelerada para utilização em associação com quimioterapia com paclitaxel, baseada nos resultados do ensaio clínico E2100, que avaliou o fármaco em pacientes com cancro da mama metastizado HER-2 negativo, onde o uso da associação mostrou ser estatisticamente superior ao uso do paclitaxel isoladamente, relativamente à sobrevida livre de doença mas não à sobrevida geral. Num programa de aprovação acelerado, o medicamento pode ser aprovado quando os dados clínicos sugerem eficácia, mesmo sendo necessária mais informação para a confirmar, permitindo assim aos pacientes acesso precoce a fármacos promissores para o tratamento de condições sérias. Após a aprovação precoce do bevacizumab, a empresa farmacêutica completou os ensaios clínicos e submeteu os resultados à FDA, que mostravam apenas um efeito discreto na sobrevida livre de progressão da doença, sem evidência de influência na sobrevida geral. Além disso, o bevacizumab apresentou um mau perfil de segurança. Em 2010 a FDA anunciou a retirada aprovação deste medicamento para o tratamento do cancro da mama metastizado HER2 negativo, encontrando-se a trabalhar com a empresa farmacêutica de forma a detetar um subgrupo de pacientes que possa beneficiar deste tratamento. A EMA anunciou que mantém esta indicação para o bevacizumab mas apenas em associação com o paclitaxel (Lerose et al., 2012).

A maioria dos autores concorda que o impacto do UOLM na terapia antineoplásica é benéfico para os doentes (dado que lhes permite o acesso a novos medicamentos), acarretando contudo, elevados custos financeiros. Irwin *et al.*, demonstraram que o custo do UOLM no tratamento anticancerígeno atinge 1.1 milhões de dólares numa única instituição, quando comparado com os 355.000 dólares gastos pela mesma instituição em medicamentos aprovados pela FDA para o mesmo efeito (Irwin et al., 2012).

### 5.1.1. O papel ético e deontológico do farmacêutico

A utilização de quimioterapia *off-label* é um desafio em oncologia também por razões burocráticas e médico-legais. Nos últimos anos tem-se dado importância singular ao conforto e terapêutica de suporte do doente. Desta forma, os farmacêuticos têm o importante papel não só de compor e dispensar fármacos citotóxicos potentes mas também o de utilizar os seus conhecimentos para melhorar o cuidado ao doente com cancro, dentro de um sistema multidisciplinar. Têm vindo a ser conceptualizadas várias formas teóricas de sistematizar a abordagem do farmacêutico no tratamento anticancerígeno. Isto encoraja esta classe a desenvolver uma nova perspetiva profissional, com uma maior contribuição para um tratamento dirigido a um doente ao invés da mera aplicação de boas capacidades técnicas (Bernardi and Pegoraro, 2008).

Desta forma, apesar de os farmacêuticos terem um papel colaborante mas frequentemente subordinado na aplicação de cuidados de saúde, não sendo habitualmente prescritores, o seu papel clínico incrementado neste contexto tem vindo a levantar questões burocráticas importantes. Em Itália, várias leis permitem ao farmacêutico ter uma “voz” na gestão do UOLM em oncologia. À medida que esta abordagem centrada no doente e não no fármaco vai garantindo um papel mais preponderante à classe farmacêutica, também aumenta o risco de conflitos com o médico prescriptor, sendo complexo apurar responsabilidades, pelo que um espírito de colaboração é imperativo e benéfico para o doente. Nesta fase, torna-se uma obrigação moral e deontológica do farmacêutico ponderar riscos e benefícios de uma determinada POL para um paciente e interagir com o médico prescriptor, deixando de ter assim um papel meramente assistencial. Em segundo lugar, o farmacêutico tem o dever ético de contribuir para a distribuição justa dos recursos (princípio da Justiça), recusando compor qualquer tipo de quimioterapia que considere desperdício (Bernardi and Pegoraro, 2008).

Conclui-se assim que é fundamental para o farmacêutico a noção dos princípios éticos da saúde e deontológicos da profissão, intimamente relacionados com uma prática baseada na evidência e mantendo sempre integridade profissional.

## 5.2. População pediátrica

Outro exemplo muito mediatizado é o da população pediátrica, uma vez que a indústria farmacêutica tem alguma relutância na realização de ensaios clínicos em crianças. Estão descritas taxas de prescrição *off-label* na população pediátrica que variam entre 11 e 79%. Um estudo norte-americano por Shah *et al.*, verifica que 78,7% das crianças admitidas em hospitais pediátricos são tratadas com prescrições *off-label* (Shah et al., 2007).

Nos últimos anos têm aumentado as preocupações com a falta de evidência relacionada com a eficácia e segurança dos fármacos em crianças, uma vez que quase todos os fármacos prescritos a crianças são os mesmos que foram desenvolvidos para adultos. É frequente fazer POL extrapolando simplesmente os dados para adultos, sem conduzir qualquer tipo de estudo clínico, cinético, de dose-resposta ou formulação em crianças. Contudo, as doenças nas crianças podem ser diferentes dos seus equivalentes adultos e os processos subjacentes de crescimento e desenvolvimento podem levar a efeitos diferentes ou reações adversas nunca observadas em adultos, como é o caso do Síndrome de Reye (com a utilização de salicilatos, nomeadamente o ácido acetilsalicílico, como antipirético em crianças) (Sturkenboom et al., 2008).

De forma a providenciar um tratamento legítimo e apropriado para crianças, foi aprovada uma nova legislação de 2003 nos EUA, que deu à FDA autoridade para requerer a avaliação da utilização de alguns fármacos novos em crianças, e a encorajar a sua avaliação noutros subgrupos de pacientes. Como resultado, verificou-se um aumento do número de fármacos aprovados em crianças (Bazzano *et al.*, 2009). O mesmo foi realizado na União Europeia em 2007, com a EMA a providenciar extensões das licenças às empresas farmacêuticas que apresentem evidência relativamente à eficácia e segurança para crianças, de novos fármacos ou de fármacos utilizados *off-label*. A Organização Mundial de Saúde lançou em 2007 uma campanha global para “fazer medicamentos do tamanho das crianças” para alertar para a necessidade de melhorar o acesso e disponibilidade de fármacos seguros e específicos para os mais pequenos. Estudos realizados antes da introdução da regulação na europa, mostram que menos de 50% dos fármacos utilizados em crianças tinham sido desenvolvidos com esse propósito (CE, 2013, Sturkenboom et al., 2008).

Bazzano *et al.*, utilizaram uma base de dados de cuidados em regime ambulatorio e determinaram que a POL ocorria em 62% das consultas pediátricas, sendo mais comuns em crianças com menos de 6 anos. Também é mais comum em consultas de especialidade do que nos pediatras gerais. Neste trabalho também verificaram que cerca de 30% das POL correspondiam a quimioterapia anti-infecciosa, com a amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, azitromicina, cefalexina e cefpodoxima a serem os medicamentos mais prescritos *off-label*. Infecções da via aérea superior foram a segunda maior indicação com POL, correspondendo a 17% da totalidade das mesmas. Os fármacos mais prescritos nesta categoria incluíam anti-histaminicos (cetirizina, desloratadina e prometazina) e esteroides nasais (mometasona e fluticasona). Em terceiro lugar, as medicações que atuam no SNC corresponderam a 15% das POL, tendo como fármacos mais prescritos, os antidepressivos (paroxetina e sertralina), os antipsicóticos (risperidona) e os estimulantes (metilfenidato de libertação prolongada e sais de anfetamina). Dentro das medicações pulmonares o salbutamol foi o fármaco mais prescrito. Os autores salientam, que a longa história do uso *off-label* de salbutamol sem que se tenham detetado efeitos adversos, poderia servir para o seu uso racional *off-label* na população pediátrica. Contudo, vários medicamentos como este, com uso *off-label* comum, provaram ser ineficazes ou terem efeitos adversos graves após estudos sistemáticos em crianças. Por exemplo, o cisapride, previamente utilizado *off-label* para a motilidade gástrica em neonatos e bebês, foi associado a arritmias graves, tendo sido voluntariamente retirado. Da mesma forma, a prometazina, uma dos fármacos mais prescritos *off-label* no trabalho destes autores, recebeu um aviso “*black box*” em 2005 para crianças com menos de 2 anos, devido à depressão respiratória e morte. Outros fármacos como a paroxetina e o citalopram (antidepressivos) receberam o mesmo aviso por estarem associados a suicídio em crianças (Bazzano *et al.*, 2009).

Bazzano *et al.*, verificou que a POL varia na proporção inversa da idade da criança, sendo que para crianças com < 2 anos de idade existem muito poucas medicações testadas ou aprovadas, deixando poucas alternativas aos prescritores. Dada a dificuldade em realizar estudos em crianças, particularmente nessas idades, é provável que esta continue a ser uma população sub-estudada pela indústria farmacêutica, embora estejam a ser feitos esforços no sentido de minimizar este *gap* (Bazzano *et al.*, 2009).

Esta proporcionalidade inversa à idade também foi verificada no estudo do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), na Covilhã. Ribeiro *et al.*, selecionaram aleatoriamente uma amostra de 700 crianças admitidas da CHCB em 2010, realizando uma avaliação retrospectiva dos respectivos processos clínicos. Os autores verificaram que em 28,1% das crianças que recorreram à urgência pediátrica foi feita uma POL. Dos 724 fármacos prescritos, 32,2% foram *off-label* e quase metade das crianças (46,6%) em que foi necessária uma prescrição, esta foi *off-label*. Neste trabalho português, verificou-se que a razão mais comum de POL é o uso de uma dose não aprovada. Os grupos farmacológicos com maior número de POL foram os fármacos que atuam no sistema respiratório e a quimioterapia anti-infecciosa. Os princípios ativos mais utilizados *off-label* foram a amoxicilina + ácido clavulânico, paracetamol, ibuprofeno e salbutamol (Ribeiro *et al.*, 2013).

Um estudo retrospectivo por Sturkenboom *et al.*, utilizando bases de dados dos cuidados de saúde primários de 3 países europeus (Holanda, Reino Unido e Itália), de forma a examinar os padrões de utilização pediátrica dos medicamentos, observa que o UOLM também é prática comum, para este subgrupo, nestes países. Como no estudo abordado anteriormente, nestes países a quimioterapia anti-infecciosa e os fármacos que atuam no sistema respiratório, quer para a via superior como para a inferior, são os fármacos mais usados *off-label* em crianças. Também verificaram, que a variação na frequência do uso *off-label* entre estes países, depende sobretudo do *status* de aprovação do fármaco e não dos hábitos de prescrição dos médicos (Sturkenboom *et al.*, 2008).

Relativamente aos cuidados de saúde intra-hospitalares, um estudo retrospectivo de Shah *et al.*, verificou que em 78,7% dos pacientes foi prescrito, pelo menos, um fármaco *off-label*, o que significa um custo de mais de 27 milhões de dólares, correspondentes a 40,5% do custo total despendido com estes fármacos. Neste estudo, os medicamentos que atuam sobre o SNC, trato gastrointestinal e fluidoterapia foram os mais utilizados *off-label*, enquanto os antineoplásicos foram os menos utilizados. A análise multivariada conclui que idade superior a 28 dias, doença severa, necessidade de intervenção cirúrgica e causas de mortalidade intra-hospitalar são fatores associados com o UOLM (Shah *et al.*, 2007).

Existem várias razões que explicam a falta de medicamentos aprovados para uso pediátrico. É demasiado simplista colocar a culpa nas companhias farmacêuticas por não investigarem, desenvolverem ou adaptarem os seus produtos as necessidades da população pediátrica. Esta relutância espelha um paradigma ético e social de que as crianças devem ser protegidas da investigação clínica. Apenas nas últimas duas décadas ocorreu uma mudança de paradigma para o consenso geral de melhor proteção das crianças através da investigação clínica (CE, 2013).

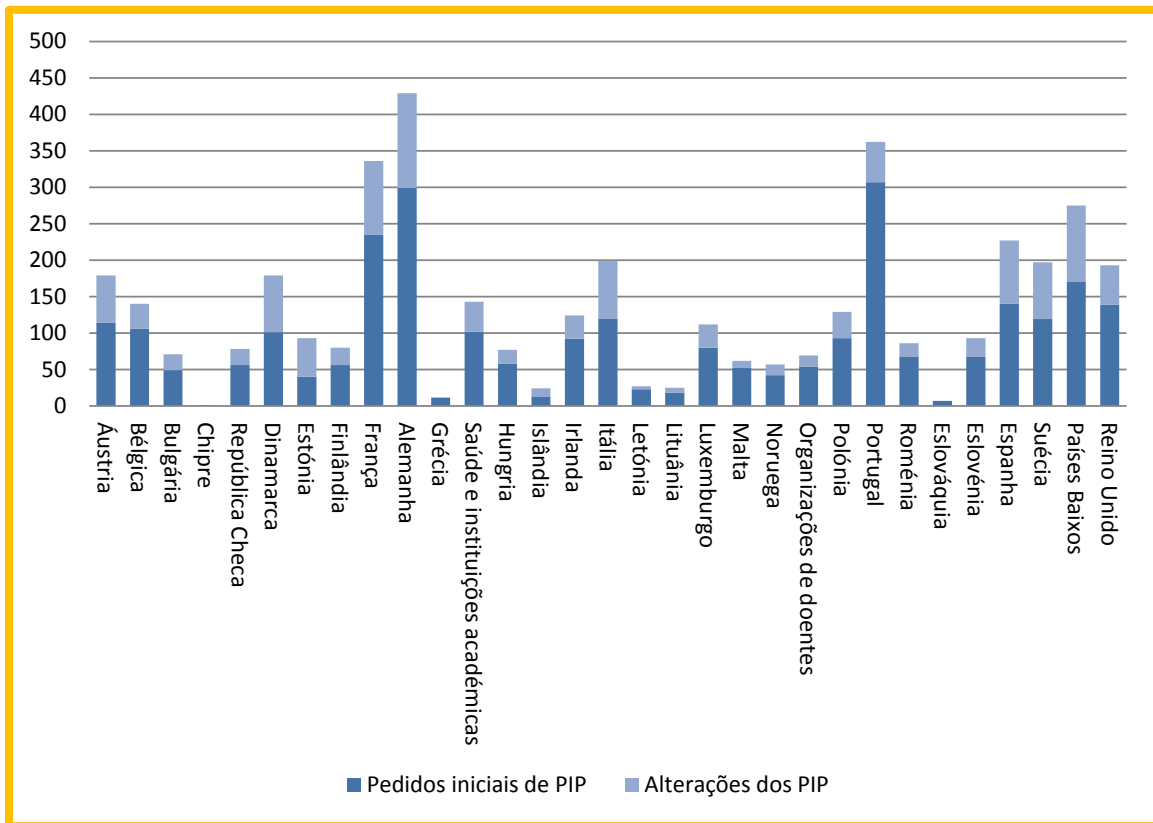
Previamente à introdução da regulação pediátrica em 2007, muitas farmacêuticas consideravam a população adulta o seu mercado principal, e a investigação paralela na população pediátrica era considerada com relutância ou simplesmente contornada. Com as obrigações introduzidas pela regulação, forçando as empresas farmacêuticas a rastrear o potencial uso pediátrico de todos os novos fármacos, este cenário foi modificado. O feedback da indústria farmacêutica confirma uma mudança fundamental de cultura, com o uso pediátrico a ser parte integral do desenvolvimento geral de um determinado produto. A necessidade de discutir com o Comité Pediátrico o plano de investigação pediátrica, que normalmente deve ser submetido até ao final dos estudos farmacocinéticos em adultos, obriga as companhias a pensar precocemente no uso pediátrico de forma a não atrasar a introdução do produto no mercado. É importante salientar, que a maioria do UOLM nesta população diz respeito a fármacos que já estão no mercado há muito tempo (CE, 2013).

De forma a contornar a escassez de estudos em crianças, sobretudo em fármacos já introduzidos no mercado, as entidades reguladoras internacionais, das quais se destacam a FDA e a EMA, criaram incentivos e programas de forma a motivar a indústria farmacêutica à investigação neste grupo. Um dos projetos introduzidos pela EMA foi a criação de um novo tipo de autorização de mercado - Pediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) - de forma a incentivar a investigação do potencial uso pediátrico de fármacos *off-patent* já autorizados para adultos. Foi proposto 8 anos de proteção de dados e 10 anos de exclusividade no mercado a qualquer produto *off-patent* desenvolvido exclusivamente para a população pediátrica. Desta forma, o principal objetivo do PUMA é estimular a investigação de produtos já existentes. Contudo até à data este projeto foi uma desilusão, tendo sido atribuído apenas um PUMA. Nem a área industrial, nem a

académica aproveitaram esta oportunidade, levando a acreditar que os dados e exclusividade do mercado não funcionam como incentivo para estes produtos, ou são insuficientes face ao risco económico inerente ao desenvolvimento farmacêutico. Os investigadores não iniciam ensaios com fármacos presentes no mercado há vários anos e as companhias parecem acreditar que a exclusividade de mercado não impeça os médicos de prescrever medicamentos de outra marca, com o mesmo princípio ativo, de forma *off-label* (CE, 2013).

Durante 11 anos (1995-2006), 108 das 317 indicações dos 262 fármacos centralmente autorizados incluíam a população pediátrica. Desde o seu início, a introdução da regulação pediátrica já levou à autorização para o uso pediátrico de 31 de 152 novos fármacos. Além disso, no fim de 2011, 72 novas indicações pediátricas foram aprovadas para fármacos já autorizados centralmente. De acordo com o relatório da Comissão Europeia, Portugal ocupa o 3º lugar relativamente aos pedidos de investigação pediátrica, como se pode verificar a seguir na Tabela 3 (CE, 2013).

**Tabela 3. Estados-Membros relatores/avaliadores inter pares nos procedimentos do Comité Pediátrico da EMA (PIP inicial /isenção ou alteração de um PIP aprovado)**



PIP: Planos de investigação pediátrica. Retirado de: <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?uri=CELEX:52013DC0443>

### 5.3. Outras populações

#### 5.3.1. Grávidas

A gravidez constitui também uma situação única relativamente ao uso de medicamentos. Conceptualmente o tratamento da mãe e do feto pode ser abordado individualmente embora na prática esta dissociação não seja de todo linear (Carneiro and Costa, 2013). Os obstetras prescrevem frequentemente fármacos, durante a gravidez, para indicações que não estão presentes na bula. Isto ocorre por múltiplas razões, incluindo prevenção de abortos repetidos, inibição de trabalho de parto prematuro, redução de infeção fetal ou neonatal, redução do risco de pré-eclampsia e respetivas complicações e também para extinção do colo e indução do parto. Nesta população também é escassa a informação obtida pelos estudos descritos anteriormente, pelo que a divulgação da evidência clínica individual e a concordância entre vários especialistas constituem métodos que justificam o UOLM neste grupo. Nem sempre o benefício da mãe corresponde ao benefício do feto, embora o não tratamento da mesma possa implicar um prognóstico ainda mais sombrio para o futuro bebé. Assim sendo, cada paciente deve saber o benefício para si e para o feto bem como os riscos inerentes, sendo também fundamental o consentimento informado, livre e esclarecido por escrito (Rayburn and Farmer, 1997).

Um estudo realizado no Liverpool Women's Hospital avaliou um total de 17694 prescrições de 235 fármacos diferentes. Destes, 24% dos fármacos (correspondendo a 19% das prescrições) foram utilizados *off-label* mas eram considerados seguros pela marca (eritromicina, proclorperazina e clotrimazole). Por outro lado, 58% dos fármacos (55% das prescrições totais) apresentavam um aviso ou contraindicação pela marca, para utilização durante a gravidez (Herring et al., 2010).

Um exemplo clássico do UOLM neste grupo é o misoprostol (versão sintética da prostaglandina E1), comercializado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas. Tem atividade uterotónica, mas não só não estava aprovado para grávidas como era especificamente contraindicado. Ainda assim, é utilizado desde os anos 90 para a indução do parto, apesar de haver estudos que demonstram a sua teratogenicidade e efeitos adversos graves, como rotura uterina. Um inquérito no Reino Unido no início do século,

mostrou que as 16 mulheres que sofreram complicações no parto após o uso *off-label* de misoprostol, não tinham sido informadas sobre o seu uso *off-label* ou dado o consentimento informado (Wagner, 2005).

### 5.3.2. Obesos

Outra população onde é recorrente o UOLM é a dos obesos. Cerca de dois terços dos adultos nos EUA têm excesso de peso ou são obesos. Os restantes países do mundo ocidental aproximam-se progressivamente destes valores, embora atualmente a prevalência seja ligeiramente inferior. Esta patologia levou a uma despesa em saúde de cerca de 117 biliões de dólares, sendo que os gastos com cuidados de saúde de um doente obeso são em média 36% superiores aos de um doente com peso normal e este valor é de 77% quando se comparam os gastos com medicação (Kiess et al., 2003).

A esmagadora maioria dos estudos disponíveis sugerem que mesmo uma perda modesta de peso pode acarretar benefícios substanciais na saúde, mesmo que um índice de massa corporal (IMC) normal não seja atingido. Desta forma uma redução de 5 a 10% do peso corporal pode levar a melhorias dramáticas do perfil tensional, do perfil lipídico e glicémico, reduzindo assim o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2. Neste sentido, a FDA já aprovou várias medicações para ajudar na perda de peso, nomeadamente o orlistato e a sibutramina, um inibidor da lipase e um anorexiantes com ação central, e a fentermina, dietilpropiona e mazindol que são fármacos anorexiantes que também atuam no SNC. É importante salientar que a introdução de medicação sem que o doente efetue as devidas alterações comportamentais é ineficaz a longo prazo (Kiess et al., 2003).

Como a perda de peso é um efeito inesperado de algumas medicações, alguns médicos prescrevem fármacos não aprovados para a perda de peso nestes doentes. A evidência de alguns ensaios clínicos sugerem que este UOLM tem uma eficácia modesta para o efeito pretendido, mas que se correlacionam significativamente com a modificação dos fatores de risco cardiovasculares, quando comparados com o placebo em conjunto com uma dieta e modificação do estilo de vida (Kiess et al., 2003).

Um fármaco popularmente utilizado *off-label* neste contexto é a metformina, um antidiabético oral sensibilizador para a insulina, que aumenta o *uptake* de glicose sem promover a secreção de insulina. Vários estudos observaram uma perda de peso modesta como efeito secundário. Contudo há estudos que mostraram que este efeito não ocorre em pacientes sem diabetes. A acarbose e o miglitol são antidiabéticos orais que também têm como efeito secundário a perda de peso. Ambos são inibidores da alfa-glicosidase do intestino delgado, reduzindo a digestão e absorção de carboidratos. Pensa-se que a perda de peso advém de um menor *uptake* calórico, contudo alguns estudos sugerem que estes fármacos permitem uma modulação da produção de GLP-1, aumentando a sensação de saciedade (Kiess et al., 2003).

Dois fármacos aprovados pela FDA como anticonvulsivantes, o topiramato e a zonisamida, são também utilizados comumente de forma *off-label* para a perda de peso em doentes obesos. Estudos preliminares após a introdução do topiramato em 1996, mostravam uma perda de peso substancial com a sua toma, e estudos subsequentes a demonstrarem uma perda de peso importante em doentes com distúrbios alimentares. Estudos em obesos mostraram que o topiramato permite uma perda de peso de cerca de 6% nos primeiros 6 meses, embora estejam associados múltiplos efeitos adversos que incluem tonturas e parestesias. A zonisamida foi aprovada como agente anticonvulsivante no ano 2000 e pensa-se que pode ajudar na regulação do apetite pelos seus efeitos na serotonina e dopamina. Estudos mostraram uma perda de peso modesta mas uma melhoria significativa da frequência e severidade dos episódios de compulsão alimentar (Moyers, 2005).

Outro exemplo baseia-se na classe dos medicamentos antidepressivos. A bupropiona, é um fármaco aprovado para o tratamento da depressão e cessação tabágica, e embora o mecanismo pelo qual este parece contribuir para a perda de peso não esteja esclarecido, este não parece estar associado à presença de depressão. Estudos sugerem que este fármaco parece modular o impulso para a ingestão de alimentos por inibir o *uptake* de noradrenalina e dopamina, estando associado a uma perda de cerca de 10% do peso corporal às 24 semanas. A fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, estando aprovado para o tratamento de alguns distúrbios alimentares como a bulimia nervosa. Permite reduzir os episódios de

compulsão alimentar, hábito que está associado ao excesso de peso e obesidade. Estudos mostram que ao fim de um ano a fluoxetina foi superior ao placebo, levando a uma perda de peso pequena mas significativa (Moyers, 2005).

Nas crianças e adolescentes a obesidade começa também a ser um problema emergente com um peso farmacoeconómico esmagador. Os supressores do apetite e termogénicos não estão aprovados em crianças. Inibidores da lípase e substitutos da gordura são utilizados nesta população de forma *off-label* e apenas em alguns ensaios clínicos. Nesta população a intervenção mais importante é sobre o estilo de vida, promovendo uma alimentação saudável e o exercício (Kiess et al., 2003).

## VI - Conclusão

A aprovação de um fármaco depende de um determinado perfil de risco/benefício, para uma patologia específica e bem definida e exclusivamente para esta. Após a sua disponibilização, os médicos tomam conhecimento de que estes fármacos podem ser eficazes em situações para as quais não foram aprovados ou sujeitos aos respetivos estudos detalhados pré-aprovação mas, acreditando na beneficência, passam a receitar esse medicamento para uma indicação não aprovada, sendo este o princípio na base da utilização *off-label* de medicamentos (Carneiro and Costa, 2013).

O estudo de Chen *et al.*, mostra que é urgente a implementação de formas de atualização e informação aos médicos prescritores, uma vez que isto parece influenciar positivamente a forma de prescrição (Chen et al., 2009). Em todo o mundo a tecnologia está a mudar a prática médica, de um sistema baseado em papel para um em que os clínicos e pacientes podem interagir pela internet, onde as prescrições são feitas *online* e enviadas para farmácias/entidades reguladoras e onde se pode aceder aos processos clínicos dos doentes eletronicamente. Neste novo mundo é possível conceber que pequenas alterações realizadas no folheto do produto possam ser incluídas nestes sistemas de forma quase imediata, e que os médicos sejam alertados dos usos *off-label* de forma interativa no momento da prescrição, permitindo desta forma uma maior informação e alerta para esta prática, uma vez que uma percentagem importante dos prescritores não sabe que está a realizar uma POL (Epstein and Huang, 2012).

Vários autores defendem ser importante um rastreio diário do UOLM sem suporte científico. Isto implica uma farmacovigilância contínua, que afirmam ser um imperativo de saúde pública, particularmente no *off-label*.

Diferenciar situações *off-label* que são clinicamente razoáveis daquelas que podem ser um problema é um 1º passo essencial. Na Europa vários sistemas estabeleceram formas de monitorização dos medicamentos após a sua aprovação inicial. No Reino Unido os reguladores podem marcar novos fármacos com um triângulo negro para que os médicos tenham precaução na prescrição. Podem também monitorizar os resultados através de uma base de dados voluntariamente preenchida pelos médicos. Em França, os centros de

farmacovigilância rastreiam prescrições pós-aprovação e a *European Medicines Agency* pode exigir às farmacêuticas que recolham e analisem dados de vigilância pós-aprovação, e obrigar à renovação de licenças em intervalos de tempo mais curtos. Estas medidas são desenhadas primariamente para proteger a segurança do paciente, embora estratégias similares possam ser utilizadas para informar prescrições judiciosas, baseadas na evidência e custo-eficazes (Radley et al., 2006).

Dal Pan, defende que já existem várias abordagens possíveis para a monitorização, sendo contudo importante desenhar uma específica para esta questão particular. Dentro de todas as abordagens, a falta de uma ligação direta entre o uso e a indicação para esse uso, constitui uma barreira ao estudo da segurança dos fármacos, especialmente no contexto *off-label*. Assim sendo, um desafio metodológico futuro é o desenvolvimento de estratégias racionais para examinar fármacos ou classes de fármacos relativamente à sua segurança, especificamente para o seu uso *off-label* (Dal Pan, 2012).

O UOLM é legal, mas acarreta problemas importantes. Para o clínico, a responsabilidade de uma prescrição fora das indicações aprovadas incrementa de forma importante a responsabilidade civil/criminal, relativamente a uma prescrição normal. Desta forma, torna-se importante agir sempre de forma íntegra, respeitando os princípios básicos da bioética. É imperativo o consentimento informado, que deve ser dado na forma escrita, particularmente nos casos em que não existam *guidelines* ou protocolos que apoiem esse uso *off-label*. Por outro lado, a responsabilidade legal da indústria farmacêutica no caso do uso *off-label* de um medicamento está diminuído, uma vez que esta só pode ser responsabilizada por problemas que advenham da utilização do produto estritamente para as indicações aprovadas (Carneiro and Costa, 2013).

Reconhece-se que existem populações onde o UOLM é inevitável, por um lado devido a escassez de estudos por ser uma população protegida, por exemplo, crianças e grávidas. A história ensina que ausência de estudos pode ter condições catastróficas. Assim, a FDA e a EMA, juntamente com as autoridades nacionais de todos os países tem implementado programas de apoio, patrocínios, benefícios de forma a motivar a investigação nestes grupos, bem como um conjunto de novas regras que visam garantir que novos fármacos aprovados já foram estudados para estas populações.

Por outro lado, o UOLM também é muito comum em doenças raras ou com elevada fatalidade, como ocorre em oncologia. Nesta situação particular é fundamental uma integridade ética e deontológica por parte dos médicos e também dos farmacêuticos, pesando judiciosamente os riscos e os benefícios, bem como os custos, de uma determinada terapêutica. É também fundamental para ambas as classes, a consciência da mudança de paradigma no tratamento da patologia oncológica, focando-se o tratamento no doente e não na doença, sendo imperativo garantir o conforto e bem-estar do doente.

Uma das principais limitações deste trabalho é a ausência de dados específicos para o nosso país. Contudo, verifica-se que o perfil de prescrição e a frequência do *off-label*, varia mais entre grupos de doença do que entre países diferentes. Dada a dificuldade na monitorização deste tipo de prescrições, com a ausência de uma ligação direta entre a prescrição e a indicação para a prescrição e sendo a maioria dos estudos nesta área retrospectivos e apenas observacionais, pode haver uma subestimação desta prática.

Os resultados dos trabalhos europeus, onde a entidade reguladora internacional é a EMA, são sobreponíveis aos dos norte-americanos, regulados pela FDA, o que leva a crer que a globalização e rápida difusão do conhecimento em medicina, leva a práticas de prescrição similares.

Após uma revisão da literatura, torna-se evidente a necessidade de criar formas de monitorização, controlo e racionalização do UOLM, procurando equilibrar a necessidade de medicamentos seguros e eficazes, a privacidade da relação médico-doente e a atuação da entidade reguladora, não esquecendo os custos que tudo isto acarreta para um país em crise económica.

## VII - Referências bibliográficas

- ABERNETHY, A. P., RAMAN, G., BALK, E. M., HAMMOND, J. M., ORLANDO, L. A., WHEELER, J. L., LAU, J. & MCCRORY, D. C. 2009. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Annals of Internal Medicine*, 150, 336-43.
- ALMEIDA, L. 2014. Medicamentos off label em oftalmologia. Implicações ético Jurídicas. *Assuntos de bioética e direito biomédico da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*.
- BAZZANO, A. T., MANGIONE-SMITH, R., SCHONLAU, M., SUTTORP, M. J. & BROOK, R. H. 2009. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Academic Pediatrics*, 9, 81-8.
- BERNARDI, A. & PEGORARO, R. 2008. The ethics of off-label use of drugs: oncology pharmacy in Italy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 33, 95-9.
- CARNEIRO, A. V. & COSTA, J. 2013. [Off-label prescription: practice and problems]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32, 681-6.
- CASALI, P. G. 2007. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncology*, 18 (12), 1923-1925.
- CE 2013. [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com\(2013\)443\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_en.pdf). *Comissão Europeia*.
- CHEN, D. T., WYNIA, M. K., MOLONEY, R. M. & ALEXANDER, G. C. 2009. U.S. physician knowledge of the FDA-approved indications and evidence base for commonly prescribed drugs: results of a national survey. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18, 1094-100.

- DAL PAN, G. J. 2012. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91, 787-95.
- DGS 2013. Consentimento informado, esclarecido e livre para atos terapêuticos ou diagnósticos e para a participação em estudos de investigação. *Norma da Direção Geral de Saúde nº 015/2013*.
- EGUALE, T., BUCKERIDGE, D. L., WINSLADE, N. E., BENEDETTI, A., HANLEY, J. A. & TAMBLYN, R. 2012. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Archives of Internal Medicine*, 172, 781-8.
- EGUALE, T., WINSLADE, N., HANLEY, J. A., BUCKERIDGE, D. L. & TAMBLYN, R. 2010. Enhancing pharmacosurveillance with systematic collection of treatment indication in electronic prescribing: a validation study in Canada. *Drug Safety*, 33, 559-67.
- EPSTEIN, R. S. & HUANG, S. M. 2012. The many sides of off-label prescribing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91, 755-8.
- FLOWERS, C. M., RACOOSIN, J. A. & KORTEPETER, C. 2006. Seizure activity and off-label use of tiagabine. *New England Journal of Medicine*, 354, 773-4.
- GIJSEN, R., JOCHEMSEN, H., VAN DIJK, L. & CASPERS, P. 2009. Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18, 84-91.
- HERRING, C., MCMANUS, A. & WEEKS, A. 2010. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *International Journal of Pharmacy Practice*, 18, 226-9.
- INFARMED, I. P. 2010. Circular Informativa N.º 184/CD

INFARMED, I. P. 2014.

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMA\\_TICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMA_TICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO).

IRWIN, B., HIRSCH, B. R., SAMSA, G. P. & ABERNETHY, A. P. 2012. Conflict of interest disclosure in off-label oncology clinical trials. *Journal of Oncology Practice*, 8, 298-302.

KATZBERG, H. D., KHAN, A. H. & SO, Y. T. 2010. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*, 74, 691-6.

KIESS, W., BOTTNER, A., BLUHER, S., RAILE, K., SEIDEL, B., KAPELLEN, T., KELLER, E. & KRATZSCH, J. 2003. Pharmacoeconomics of obesity management in childhood and adolescence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 4, 1471-7.

KOCS, D. & FENDRICK, A. M. 2003. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the rituximab experience. *American Journal of Managed Care*, 9, 393-400; quiz 401-2.

LEROSE, R., MUSTO, P., AIETA, M., PAPA, C. & TARTARONE, A. 2012. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68, 505-12.

MOYERS, S. B. 2005. Medications as adjunct therapy for weight loss: approved and off-label agents in use. *Journal of the American Dietetic Association*, 105, 948-59.

O'MALLEY, P. G. 2012. What does off-label prescribing really mean? *Archives of Internal Medicine*, 172, 759-60.

OM 2008. Código deontológico da Ordem dos Médicos.

PEPPERCORN, J., BURSTEIN, H., MILLER, F. G., WINER, E. & JOFFE, S. 2008. Self-reported practices and attitudes of US oncologists regarding off-protocol therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 5994-6000.

RADLEY, D. C., FINKELSTEIN, S. N. & STAFFORD, R. S. 2006. Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1021-6.

RAYBURN, W. F. & FARMER, K. C. 1997. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24, 471-8.

RIBEIRO, M., JORGE, A. & MACEDO, A. F. 2013. Off-label drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35, 30-6.

SHAH, S. S., HALL, M., GOODMAN, D. M., FEUER, P., SHARMA, V., FARGASON, C., JR., HYMAN, D., JENKINS, K., WHITE, M. L., LEVY, F. H., LEVIN, J. E., BERTOCH, D. & SLONIM, A. D. 2007. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161, 282-90.

STURKENBOOM, M. C., VERHAMME, K. M., NICOLOSI, A., MURRAY, M. L., NEUBERT, A., CAUDRI, D., PICELLI, G., SEN, E. F., GIAQUINTO, C., CANTARUTTI, L., BAIARDI, P., FELISI, M. G., CECI, A., WONG, I. C. & EXCELLENCE, T. E. N. O. 2008. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*, 337, a2245.

TROTTA, F., LEUFKENS, H. G., SCHELLENS, J. H., LAING, R. & TAFURI, G. 2011. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: when differences have an impact on clinical practice. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 2266-72.

VALE, M. 2006. Medicamentos para as crianças, um imperativo médico. *Acta Paediatrica Portuguesa*, 37, 231-235.

WAGNER, M. 2005. Off-label use of misoprostol in obstetrics: a cautionary tale. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112, 266-8.

WITTICH, C. M., BURKLE, C. M. & LANIER, W. L. 2012. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic Proceedings*, 87, 982-90.