
Prescrição *off label* de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação

Off label *prescription of medicines: definition, areas of use and regulation*

Nathalia Cristina Leite Antônio¹, Talita de Alencar Araújo¹, Fernando de Sousa Oliveira¹

¹Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande-PB, Brasil.

Resumo

Um medicamento para ser utilizado é preciso um processo de aprovação que procura confirmações da sua eficácia e segurança por meio da realização de ensaios clínicos. A autorização de introdução de um medicamento no mercado, traduz uma razão risco-benefício de modo que, quando o medicamento é empregado nas circunstâncias aprovadas, os benefícios da sua utilização superam os riscos associados. O uso ou prescrição *off label* de medicamentos consiste em se valer de fármacos de uma forma não aprovada pela entidade reguladora competente. O presente trabalho teve como objetivo revisar o uso ou prescrição *off label* de medicamentos, ressaltando seu conceito, os motivos que levam a sua existência, as áreas da saúde que mais utilizam esta prática, as respectivas implicações éticas, bem como, os aspectos regulatórios. A pesquisa consistiu de uma revisão do tipo integrativa, realizada nas bases de dados: *Scielo*, *Bireme*, *PubMed* e *Portal CAPES*. Para tanto, utilizou-se artigos publicados nos últimos 10 anos (2010-2020). Foram encontrados 95 artigos, dos quais foram utilizados um total de 69. Por definição, o uso *off label* de um medicamento é aquele que ocorre em situações diferentes das recomendações da bula. Diversos fatores induzem ao uso *off label*, como a impossibilidade de estudos clínicos em determinados subgrupos, doenças crônicas terminais e com fisiopatologias semelhantes. Dentre as áreas que mais utilizam essa prática, destacam-se a pediatria, obstetrícia e oncologia. Entre os aspectos éticos e regulatórios, ocorrem diferenças entre os países. Contudo, o uso *off label* constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos.

Descritores: Medicamentos sem prescrição; Registro de produtos; Usos terapêuticos

Abstract

A drug to be used requires an approval process that seeks confirmation of its efficacy and safety through clinical trials. The authorization to place a medicine on the market reflects a risk-benefit ratio so that when the medicine is used in the approved circumstances, the benefits of its use outweigh the associated risks. The use or off-label prescription of medicines consists of using drugs in a way that has not been approved by the competent regulatory authority. The present study aimed to review the use or off label prescription of medicines, highlighting its concept, the reasons that lead to its existence, the areas of health that most use this practice, the respective ethical implications, as well as the regulatory aspects. The research consisted of an integrative review, carried out in the databases: *Scielo*, *Bireme*, *PubMed* and *Portal CAPES*. For this purpose, articles published in the last 10 years (2010-2020) were used. A total of 95 articles were found, of which a total of 69 were used. By definition, the off-label use of a medication is that which occurs in situations other than the instructions on the package insert. Several factors induce off-label use, such as the impossibility of clinical studies in certain subgroups, terminal chronic diseases and with similar pathophysiology. Among the areas that most use this practice, pediatrics, obstetrics and oncology stand out. Between ethical and regulatory aspects, there are differences between countries. However, off-label use is an unavoidable reality in modern health systems.

Descriptors: Medications without prescription; Product registration; Therapeutic uses

Introdução

O método de aprovação de um medicamento, para indicações específicas, traz consigo um grande risco financeiro às empresas farmacêuticas, pois é um processo que requer, em média, 12 a 15 anos, ensaios clínicos e recursos financeiros substanciais. Desta forma, é pouco provável que a indústria farmacêutica acrescente uma indicação nova a um fármaco que já esteja no mercado, somente ocorrerá procura para aprovação de uma indicação específica, se houver, uma margem de lucro razoável.¹

Para o registro de medicamentos no Brasil, há necessidade de aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão regulamentador vinculado ao Ministério da Saúde. O registro de medicamentos é uma das suas funções indelegáveis, visando o bem-estar físico, mental e social da população brasileira. Para tal, são necessárias que sejam com-

provadas a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, baseando-se em avaliações de estudos clínicos que comprovem, mais especificamente, os dois últimos requisitos citados. Além do estudo clínico, a bula é outro documento obrigatório, pois consiste de um descritor do medicamento, assim como, um produto da ciência e tecnologia, resultante da atividade de desenvolvimento e pesquisa. Mesmo que sua leitura seja informativa, é essencial ao acesso à informação sobre o medicamento.²

Nesse contexto, a utilização *off label* distingue-se da proteção dada pelos instrumentos legais ao medicamento. É o uso em situações divergentes das orientações devidamente preconizadas em documentos oficiais.³

Sendo assim, o uso *off label* de medicamentos é real e, muitas vezes, apropriado do ponto de vista clínico, desde que apoiado em dados científicos fortes e não havendo outras alternativas terapêuticas.⁴

Diante do exposto, torna-se bastante relevante estudar a temática proposta para se obter uma linha de raciocínio sobre o uso *off label* de medicamentos, possibilitando um maior conhecimento desse tema. Contudo, o presente trabalho teve como objetivo revisar o uso *off label* de medicamentos, ressaltando seu conceito, os motivos que levam a sua existência, as áreas da saúde que mais utilizam esta prática, as respectivas implicações éticas, bem como, os aspectos regulatórios. Esta pesquisa surge da necessidade de elaboração de trabalhos sobre a prescrição de medicamentos *off label*, de modo a sintetizar os trabalhos anteriormente publicados, para que sirva como base para os próximos estudos e que possa ser utilizado no planejamento de ações de controle.

Revisão da literatura

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, desenvolvido com o intuito de reunir achados de estudos, mediante diferentes metodologias, a fim de contribuir para o aprofundamento do conhecimento relativo ao uso *off label* de medicamentos. Por meio de uma revisão de literatura, ocorrem novas teorias, são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas em um assunto específico. Uma revisão é o primeiro passo para a construção do conhecimento científico.⁵

Para a construção dessa revisão integrativa foram percorridas as seis etapas que caracterizam esse tipo de trabalho: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/ síntese do conhecimento.⁵

Neste trabalho procurou-se responder as seguintes questões: *O que é o uso off label de medicamentos? Por que utilizá-los? Em quais áreas essas prescrições são mais recorrentes? Quais são os benefícios e os riscos dessa prática clínica?*

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: Scielo, Bireme, PubMed e Portal CAPES. Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes termos e suas combinações, assim como suas traduções para as línguas inglesa e espanhola: prescrição de medicamentos, registro de medicamentos e *off label*.

Como critérios de inclusão, buscou-se artigos originais escritos nas línguas dos descritores utilizados, publicados entre 2010 e 2020, em periódicos confiáveis que abordassem informações sobre o uso *off label* de medicamentos. Foram excluídos artigos que não abordaram a ideia principal do trabalho ou que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

Dessa forma, após a busca nas bases de dados e seleção conforme os critérios estabelecidos, foram encontrados 95 trabalhos, dos quais 69 foram utilizados para a produção deste trabalho.

Definição de uso off label

O uso *off label* de medicamentos define-se pelo uso de um produto em situações diferentes da orientada pela agência reguladora do país, sendo a prescrição feita fora das indicações terapêuticas, divergindo quanto às recomendações contidas na bula.⁶

O termo *off label* inclui diversas situações da prática diária em saúde, englobando administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas, uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico, administração do medicamento por via diferente da preconizada, administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; administração para o tratamento de doenças que não foram estudadas e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento.⁷

Todavia, existem muitos fatores clínicos, éticos e de segurança que deveriam ser considerados e não existem orientações para auxiliar a prescrição *off label*. A indicação clínica, as opções terapêuticas e a análise de risco-benefício vão auxiliar a decisão sobre esse tipo de prescrição. Para evitar a exposição a riscos desnecessários é indicado que se tenha o consentimento do paciente para essa prática clínica.⁸

Âmbito da utilização off label

Existem diversas razões para se recorrer ao uso *off label* de medicamentos. Em primeiro lugar, a ausência de aprovação do fármaco para uma população específica (grávidas, crianças, obesos, idoso, etc.) é um dos fatores que ocasionam o uso *off label*. Em segundo, a existência de uma doença crônica terminal que leve ao uso de qualquer terapêutica medicamentosa, lógica e disponível. Em terceiro, quando um fármaco de uma determinada classe é aprovado para uma determinada indicação, tende-se a utilizar outros da mesma classe não aprovados, para essa mesma situação. Além do mais, quando duas enfermidades têm fisiopatologias parecidas, se o fármaco estiver aprovado para o tratamento de uma delas, existe a tendência de arriscar o seu uso para o tratamento da outra.⁹

A sua vantagem está no acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico, dando aos profissionais de saúde, novas práticas clínicas com evidências recentes e contribuindo para o progresso científico. No entanto, existem muitas questões e limitações no uso *off label*. Em muitos casos, envolve riscos significativos, considerando que o perfil de eficácia e segurança poderá não estar devidamente estudado. Um exemplo é a maior incidência de eventos adversos, bem como muitas das prescrições precisam de evidência científica condensando os problemas resultantes desta prática. A falta de regulação contribui para conflitos de interesses e atribuição de responsabilidades entre reguladores, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e pacientes.⁴

A maioria dos prescritores, provavelmente, concorda que o uso *off label* é uma opção aceitável quando há

evidências científicas que o apoiam e quando o medicamento tem baixa probabilidade de efeitos indesejáveis e probabilidade de benefício moderada a alta. Por exemplo, o único bloqueador beta adrenérgico aprovado para a profilaxia da enxaqueca é o propranolol, mas o metoprolol foi considerado igualmente eficaz e é comumente utilizado. Esse tipo de uso *off label*, é geralmente considerado consistente com a prática clínica.¹⁰ Por outro lado, o uso *off label* é inaceitável quando há pouca evidência científica, especialmente se existe uma probabilidade moderada ou alta de efeitos indesejáveis e apenas uma baixa probabilidade de benefício. Um estudo com inibidores da anidrase carbônica para a profilaxia da enxaqueca, não encontrou eficácia aumentada em relação ao placebo e foi interrompido precocemente devido aos efeitos indesejáveis. Sendo assim, a prescrição desses fármacos para a enxaqueca pode ser considerada inapropriada.¹¹

Alguns dos fatores que motivam a prescrição dos *off label* são a inexistência de aprovação para uma subpopulação específica de doentes, a falta de alternativas terapêuticas ou o custo mais vantajoso de determinado fármaco. Outra explicação para o amplo uso *off label* tem intensão com os constrangimentos inerentes aos pedidos de aprovação para uma nova indicação por parte da indústria farmacêutica, já que esses processos podem acarretar tempo e custos consideráveis. Ainda que constitua uma prática transversal às diversas especialidades médicas, é mais comum em áreas em que os doentes apresentam uma menor probabilidade de serem incluídos em ensaios clínicos, como por exemplo: pediatria, obstetrícia, geriatria e psiquiatria. Essa utilização do uso *off label* pode, inclusive, enraizar-se na realidade clínica ao ponto de se tornar o tratamento padrão de algumas enfermidades.⁹

A indicação e prescrição do medicamento *off label* são de total responsabilidade do prescritor, ou seja, o mesmo assume os possíveis riscos que possam ocorrer ao se adotar tal conduta. No entanto, o paciente deve ser informado e receber todo o esclarecimento necessário sobre o procedimento, levando em consideração os prós e contras e, com isso, deve dar o seu consentimento livre e esclarecido. Vale salientar que essa prática é comum com medicamentos introduzidos recentemente no mercado, pois as novas indicações podem ser estudadas. Caso sejam aprovadas e submetidas à Anvisa, podem passar a constar na bula.¹²

A consciência do prescritor deve funcionar como uma balança, onde em um prato é colocado o risco e no outro o benefício da terapêutica que irá utilizar. Terá de se verificar uma prática proporcional e o interesse do doente deverá levar o prescritor a abster-se de lhe proporcionar um risco infundado e um consequente dano injustificado. A prescrição *off label* é uma realidade complexa que merece atenção e precaução na qual nos deparamos diariamente. ¹³ Baseia-se no conceito de que as agências oficiais não regulam a prática da medicina e os prescritores têm liberdade de decisão em relação ao que acham melhor para os seus doentes.¹

A explicação ética para a prescrição *off label* tem como base, precisamente, a necessidade de permitir o uso da melhor terapêutica possível para aquele doente concreto. O que diverge, claramente, com a justificação ética sobre a qual se justificam os ensaios clínicos e que passa, naturalmente, pelo desenvolvimento de novas terapias para futuros pacientes.¹² Existem, na prática, dois tipos de prescrição *off label*: 1º) A utilização de um fármaco com indicação para uma patologia específica em uma outra patologia completamente diferente. Um exemplo é a utilização de um antiepiléptico no tratamento da dor neuropática; 2º) O uso do medicamento na indicação, mas fora das especificações aprovadas, por exemplo, o caso do sildenafil, aprovado para a disfunção erétil, mas utilizado por pacientes sem este problema para aumento do desempenho sexual.¹

Gonçalves e Heineck (2016)¹⁴ fizeram um estudo em um município do Sul do Brasil para indicar a frequência de prescrições de medicamentos *off label* e verificaram que os principais tipos de prescrição, foram: dose (38,8%), idade (31,5%) e frequência de administração (29,3%). Ademais, os medicamentos mais prescritos foram os anti-histamínicos de uso sistêmico (fármacos utilizados nas doenças respiratórias obstrutivas) e os antimicrobianos também de uso sistêmico.

Em outro estudo feito em um Programa de Quimioterapia do Instituto de Tumores em Utan nos Estados Unidos da América, foram revisadas 266 prescrições de quimioterapia, o uso com as indicações da bula atingiu 71% e o uso *off label* totalizou 29%.¹⁵

Principais áreas da saúde com prescrição off label

A prescrição *off label* pode ocorrer em qualquer área da saúde, é particularmente comum na pediatria, oncologia e obstetrícia por maioria de razão, em doenças raras e consideradas “órfãs” de terapêutica, nas quais estas prescrições têm todo o sentido e pertinência.¹³

Pediatria

A escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração de tratamento apropriado, inexistência de contra-indicações e mínima probabilidade de reações adversas, bem como, segurança e eficácia estabelecidas, são aspectos no uso racional de medicamentos, principalmente em crianças. Em pediatria, a prescrição de medicamentos segue critérios iguais aos adotados para adultos, embora haja mais particularidades e, muitas vezes, evidências insuficientes para garantir benefícios e excluir riscos.¹⁶

Levando em consideração a carência de medicamentos para uso em crianças, na rotina hospitalar e ambulatorial, tornou-se uma prática comum a prescrição de medicamentos *off label*. Os estudos e ensaios clínicos realizados em adultos justificam o emprego dos medicamentos na pediatria, devido à eficácia e segurança.¹⁷ Tal prática, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com características peculiares como a pediátrica.¹⁴

Verificou-se, de acordo com os vários estudos publicados, que os recém-nascidos e lactentes recebem a maior fração de fármacos não aprovados, em regime *off label* e soluções extemporâneas, principalmente em nível hospitalar. Tendo em vista que os recém-nascidos e lactentes são particularmente vulneráveis, as dificuldades práticas que se encontram quando se pretende administrar a dose de fármaco e a sua incapacidade de reportar quaisquer reações adversas, é necessário e urgente assegurar a eficácia e segurança de muitos fármacos atualmente prescritos nestes regimes, para estes grupos etários.¹⁸

Um estudo realizado por Diel e colaboradores (2020)⁶, mostrou uma maior prevalência do uso de medicamentos em crianças menores de dois anos, com histórico de doença crônica. Dentre os medicamentos classificados como *off label*, a amoxicilina, a nimesulida e a associação de bronfeniramina com fenilefrina foram os mais utilizados.

Em um estudo feito no Brasil sobre prescrições de medicamentos *off label* para a pediatria, houve uma prevalência de 31,5% desse tipo de prescrição para o tratamento de doenças respiratórias. A loratadina, um anti-histamínico de uso sistêmico, foi a mais prescrita de forma *off label*, representando 85,3% dos casos. Ainda merecem destaque, o salbutamol na forma de aerossol e o fenoterol como solução para nebulização.¹⁴ Considerando o grande número de internações e os riscos do não tratamento de uma crise asmática, a adaptação da dose adulta para crianças é uma prática recorrente baseada no conhecimento clínico, mas com pouca documentação pelos prescritores brasileiros, embora o benefício clínico desses medicamentos no tratamento da asma aguda seja bem documentado. Considerando-se que essa indicação não é confirmada nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma, fica evidente a necessidade de educação continuada dos profissionais e padronização de doses com base em estudos de ensaios clínicos e, na falta desses, de estudos observacionais.¹⁹

A prescrição *off label* não é ilegal, não é absolutamente incorreta e está presente em vários protocolos pediátricos. Porém, não existem orientações para auxiliar a prescrição *off label* em que há vários fatores clínicos, de segurança e eficácia que deveriam ser considerados. Adicionalmente, é necessário o consentimento do responsável, com o cuidado de evitar a exposição de crianças a riscos supérfluos.⁸

Oncologia

No geral, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não fornecem diretamente medicamentos para o tratamento de câncer, exceto em alguns casos específicos.²⁰ Os antineoplásicos adequados são fornecidos por protocolos de tratamento adotados no estabelecimento de saúde para aquele tipo e subtipo de câncer, em seus diferentes estágios, considerando-se a finalidade terapêutica e as condições físicas e psicológicas do paciente, prescrito por médico capacitado para tal.²¹

Na prática, não se têm a aprovação para todas as indicações, nas quais são eficazmente utilizadas muitas terapêuticas antineoplásicas comuns, pois, geralmente, assim que a patente termina, nenhuma empresa farmacêutica tem qualquer interesse em criar uma extensão às indicações aprovadas. Além disso, são tipicamente negligenciados os tipos de neoplasias mais raras. Com isso, 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 obtendo aprovação com este rótulo.²²

Nesse caso, há as demandas judiciais, especificamente com relação aos medicamentos para uso *off label*. É possível que muitas dessas possam ser justificadas pela gravidade do caso, falta de resposta à terapia convencional e falta de opção terapêutica. Assim, o uso da via judicial para a aquisição de medicamentos pode também favorecer a introdução e utilização de novas tecnologias de forma acrítica, cabendo destacar que parte dos medicamentos “novos” não representa real ganho em eficácia terapêutica, mas pode, inclusive, adicionar eventos adversos. Dessa forma, o uso de medicamentos sem registro sanitário ou fora das indicações para as quais foram registrados (uso *off label*) pode também significar riscos à saúde.²³

Portanto, de acordo com a maioria dos autores o impacto do uso *off label* na terapia antineoplásica é benéfico para os doentes, dado que lhes permite o acesso a novos medicamentos, acarretando, contudo, elevados custos financeiros.

Obstetria

A gravidez constitui uma situação única relativamente ao uso de medicamentos. O tratamento da mãe e do feto pode ser feito individualmente, embora, na prática, esta dissociação não seja de todo igual.¹

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 infecção fetal ou neonatal, redução do risco de pré-eclâmpsia e respectivas complicações.²⁴

Outros usos

O uso *off label* abrange ainda uma série de outros tipos de prescrições em diversas áreas da saúde, menos recorrentes, porém que devem ser pontuadas devido a sua importância e para fins de conhecimento.

O excesso de peso é um assunto relevante no Brasil. Um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde em 2015, revelou que 52,5% dos brasileiros estão acima do peso. A preocupação do governo é devido ao crescimento considerável do número de pessoas com excesso de peso e obesidade, fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, as quais representaram adversidade global de saúde com representatividade em 74% dos óbitos no Brasil, em 2012.²⁵

Para tratar o excesso de peso, tem-se utilizado a prescrição *off label*. Alguns medicamentos são prescritos de maneira, incluem a fluoxetina, indicada para tratamento da depressão, atua especificamente por intermédio do bloqueio na recaptção da serotonina, que se acredita agir na capacidade de reduzir a ingestão de alimentos, por isso sua utilização em dietas de emagrecimento. Outro exemplo é a metformina, cuja indicação é para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, age na diminuição da produção hepática de glicose e aumento da absorção periférica, por elevar o número de receptores da insulina. Não se conhece a ação da metformina na diminuição de peso, mas acredita-se que a redução da resistência à insulina, promove algumas mudanças no equilíbrio de energia, reduzindo a necessidade calórica diária e, conseqüentemente, causando um menor consumo de alimentos.²⁶

Os medicamentos para distúrbios psiquiátricos também são frequentemente utilizados para indicações *off label*. Pacientes com transtornos psiquiátricos são frequentemente excluídos de ensaios clínicos, e estes distúrbios são inerentemente difíceis de se estudar. Além disso, muitas vezes não se consegue distinguir a sintomatologia dos transtornos entre os pacientes, levando os prescritores a utilizar medicamentos aprovados para uma condição psiquiátrica, em indicações adicionais não aprovadas. Por exemplo, inibidores seletivos da recaptção de serotonina foram utilizados de forma *off label* para doenças raras ou difíceis de estudar, tais como: transtorno de personalidade (borderline), gagueira, jogo patológico e alcoolismo. Adicionalmente, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (paroxetina, sertralina e fluoxetina) são considerados tratamento de primeira linha para a ejaculação precoce, assim sendo, mais um uso *off label*.⁹

A prescrição *off label* também ocorre nos cuidados paliativos. A palição não é um mercado atraente para medicamentos, visto que a maioria dos ensaios clínicos de fármacos foca no tratamento da cura de doenças, ao invés dos sintomas. A dificuldade de realização ética de ensaios clínicos em uma população frágil com um estado clínico instável, cria outra barreira à investigação, obtendo assim, menos ensaios clínicos. Apesar desses desafios, os profissionais dos cuidados paliativos devem se basear em evidências e em pesquisas de alta qualidade. Uma melhor compreensão dos padrões de uso *off label* de medicamentos na configuração de cuidados paliativos, pode ajudar a identificar áreas de pesquisa para o desenvolvimento de medicamentos nessa área. Examinar o uso de medicamentos com indicações que não tem na bula e as evidências de apoio, podem facilitar a expansão das indicações aprovadas comumente utilizadas para o tratamento de sintomas.²⁷

Comparado a outros campos da saúde, os cuidados paliativos são relativamente únicos, pois os pacientes se encontram em angústia aguda, necessitando de medicamentos, mesmo com evidência de uso limitada. É difícil conduzir ensaios randomizados nessa frágil população. Este processo pode explicar a alta prevalência de uso *off label*. Na realidade, mesmo que os ensaios

de alta qualidade pudessem confirmar os benefícios do uso de medicamentos *off label* existentes, pode haver uma falta de incentivo financeiro para que sejam submetidos ao árduo processo de aprovação. Como resultado, o uso de medicamentos *off label* em cuidados paliativos provavelmente permanecerá alto.²⁸

Um estudo realizado por Rosa e Almeida (2019),²⁹ demonstrou que a internet atua como facilitadora do uso *off label* de medicamentos. Diversos sites fazem propagandas de fármacos que podem ser utilizados sem indicações comprovadas, como por exemplo para fins estéticos ou melhorar a capacidade cognitiva. Os resultados do estudo citaram alguns dos medicamentos indicados para uso sem comprovação: a fluoxetina e os diuréticos, como auxiliares no emagrecimento; modafilina e metilfenidato, indicados para “melhorar a inteligência”.

Discursão

Regulação da prática off label

De acordo com o Conselho Federal de Medicina, quando se trata de uso *off label*, a prescrição pode variar de acordo com o país. O medicamento de uso *off label* no Brasil, pode já ser aprovado em outro país, assim como, futuramente, pode ser aprovado em território brasileiro, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente. No Brasil, existem iniciativas isoladas de estabelecimentos de saúde que, ao padronizar medicamentos, criam comissões de farmacologia e outras medidas, para avaliar o uso de medicamentos *off label*. No âmbito federal, existem procedimentos e requisitos preestabelecidos para a elaboração de ensaios clínicos com medicamentos pós-comercialização.³⁰

A prescrição *off label* é feita buscando uma alternativa para o tratamento de um paciente, visando a solucionar ou amenizar um problema de saúde. Desta forma, o prescritor decide o que é mais adequado, tendo em vista as circunstâncias que permeiam a escolha da terapêutica. Com isso, o uso *off label* não se considera ilegal, cuja a finalidade clínica é uma melhor qualidade de vida para o paciente, sendo necessário sempre a fundamentação em evidências científicas.¹²

Entretanto, a legalidade da prescrição *off label* e a incompetência para controle direto sobre esse tipo de prescrição, não retira da autoridade sanitária meios de intervenção. No Brasil, o controle pode ser feito no processo de registro de produtos, na vigilância pós-comercialização, na aprovação para concessão de patentes, e no controle da propaganda direcionada, principalmente, aos prescritores, elos da cadeia produção-consumo, onde a vigilância sanitária atua legalmente. Como comparação, pode-se ver a experiência norte-americana que delega a responsabilidade pela concessão de patentes a um órgão específico, sem a consultoria da autoridade sanitária.³

É possível afirmar que a prescrição de medicamentos *off label*, por mais que não seja uma prática legalizada em muitos países, se tornou muito frequente, e em

alguns casos é a única alternativa. Porém, é evidente a carência de estudos sobre o tema, dificultando assim a prescrição do medicamento, pois em muitas circunstâncias são nesses estudos que o prescritor se baseia para o tratamento. Nota-se também o desconhecimento da população a respeito do tema. Então, é de suma importância o consentimento informado que obriga os prescritores a comunicar de forma perceptível essa questão aos seus pacientes. Esse consentimento deve detalhar toda a informação relevante sobre o tratamento proposto, incluindo riscos e benefícios, prognósticos e alternativas.

Portanto, torna-se evidente a necessidade de criar formas de monitorização, controle e racionalização do uso *off label* de medicamentos, procurando equilibrar a necessidade de medicamentos seguros e eficazes, a privacidade da relação prescritor/paciente e a atuação da entidade reguladora, não esquecendo os custos que acarreta para um país.

Conclusão

Com uma investigação sobre o uso de medicamentos *off label* enfatizando sua definição, âmbito de utilização, prescrições, regulação, riscos e benefícios, pôde-se traçar um panorama atual para melhor avaliação dessa prática clínica. O estudo realizado sobre a utilização de medicamentos registrados e com usos não autorizados, contribui para a disseminação da informação sobre como e quando pode-se fazer uso de sua prática, a fim de minimizar os riscos que podem advir da administração terapêutica de substâncias para usos diferentes dos comprovadamente indicados.

De acordo com os resultados, o uso do medicamento fora das especificações da bula e, conseqüentemente, que diverge do aprovado pelos órgãos regulamentadores, é considerado uso *off label*. Os motivos que levam a utilização *off label* de medicamentos, incluem: proporcionar o melhor tratamento disponível para um determinado paciente, promover avanços nos conhecimentos sobre medicamento, tratar pacientes não responsivo à terapia padrão ou sem alternativas de tratamento e permitir a descoberta de novas indicações importantes com a flexibilização do uso dos medicamentos.

De uma forma geral, as principais áreas da saúde que utilizam medicamentos de forma *off label* são: pediatria, oncologia e obstetrícia. Com relação à regulação do uso *off label*, essa prática é permitida pela maioria dos órgãos regulamentadores em vários países. Entretanto, existem protocolos a serem seguidos, assim como, a prática só deve ser desenvolvida quando se têm fortes justificativas. Adicionalmente, o uso deve ocorrer no contexto de uma proposta formal de investigação, após avaliação e aprovação por uma comissão institucional de ética em pesquisa, sempre com o consentimento de todas as partes envolvidas e com a premissa de que os benefícios devem inegavelmente superar os riscos.

Referências

1. Carneiro AV, Costa JA. Prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):681-6.
2. Fujita PL, Machado CJS, Teixeira MO. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. *Saúde Soc*. 2014;23(1):277-92.
3. Nobre PFS. Prescrição *off-label* no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciênc Saúde Colet*. 2013;18(3): 847-54.
4. Pereira F. O uso *off-label* de medicamentos – as fronteiras entre evidência, inovação e regulação. (dissertação de mestrado). Lisboa: Universidade de Lisboa; 2014.
5. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DR. Integrative review: concepts and methods used in nursing. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(2):329-39.
6. Diel JAC, Heineck I, Santos DB, Dal Pizzol TS. Uso *off-label* de medicamentos segundo a idade em crianças brasileiras: um estudo populacional. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23.
7. Porto DTG. Implantação de práticas seguras para distribuição e dispensação de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital oncológico da rede sentinela. (Monografia) - João Pessoa: Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba; 2015.
8. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and *off-label* prescription in children. *Riv Ital Pediatr*. 2014;40(1):12.
9. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about *off-label* drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-90.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitas F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Fitzgerald AS, O'malley PG. Staying on track when prescribing *off-label*. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):4.
12. Silveira MC. A visão jurídica do uso do medicamento *off label* no âmbito da saúde suplementar. *Cad Ibero-Amer Dir Sanit*. 2018;7(2):48-60.
13. Barbosa C, Matos MF. Prescrição *off-label*, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. *Cad Ibero Am Dir Sanit*. 2016;5(3):157-79.
14. Gonçalves MG, 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):11-7.
15. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of *off-label* use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):e139-43.
16. Wertheimer A. *Off-label* prescribing of drugs for children. *Curr Drug Saf*. 2011;6(1):46-8.
17. Zunino C, Assandri R, Cartategui A, Martorel LP, Minetti M, Rodriguez J et al. Conocimiento de la prescripción de medicamentos *off label* en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2019;90(4):195-202.
18. Kimland EE. Drug treatment in children with focus on *off-label* drug use. Stockholm: Karolinska Institutet; 2010.
19. Carvalho CRR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl1):S1-S46.

20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). O acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS. Departamento de atenção especializada (DAE). Nota técnica, 22 de novembro de 2010 (acesso 17 abril 2017) Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=35514>.
21. Piscopo M, Aquino S, Novaretti M. Medicamentos antineoplásicos e a ANVISA: o caso lenalidomida. RAHIS. 2013;10(3).
22. Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):505-12.
23. Pepe VLE, Figueiredo TA, Simas L, Osório de Castro CGS, Ventura M. Judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. Ciênc Saúde Colet. 2010;15(5):2405-14.
24. Raminelli M, Hahn SR. Medicamentos na amamentação: quais as evidências? Ciênc Saúde Colet. 2019;24(02):573-87.
25. Neto DC, Souza APB, Pilonetto RL, Heller TM. O uso off label de psicotrópicos no tratamento da obesidade. Rev Cient Multi Núcleo Conhec. 2017;16(2):308-20.
26. Pereira S, Rau C. A prática off label e os riscos associados à terapia medicamentosa sem orientação médica. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2013;34(1):101-8.
27. Toscani F. Prescribing in palliative care a quest for appropriateness. Palliat Med. 2013;27(4):293-4.
28. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, Park M, Bruera E, Hui D. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. J Pain Symptom Manage. 2017;54(1):46-54.
29. Rosa R, Almeida RB. "Mais magra, mais calma e mais inteligente": a internet como facilitadora do uso off-label de medicamentos. Biol Saúde. 2019;25(1):6-18.
30. Carvalho ML. O desafio do uso off label de medicamentos. Rev Paul Pediatr. 2016;34(1):1-2.

Endereço para correspondência:

Fernando de Sousa Oliveira
Olho d'água da Bica s/nº – Campus Cuitê
Cuitê-PB, CEP 58175-000
Brasil

E-mail: fernandoufcg@hotmail.com

Recebido em 30 de agosto de 2020
Aceito em 8 de outubro de 2020