

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

# **Uso *off-label* de medicamentos em pediatria**

**Ana Margarida Alcario Lavaredas Domingues**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2019

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

# **Uso *off-label* de medicamentos em Pediatria**

**Ana Margarida Alcario Lavaredas Domingues**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalinho

2019

# **Uso *off-label* de medicamentos em Pediatria**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A handwritten signature in blue ink, reading "Ana Margarida Alcario Lavaredas Domingues". The signature is written in a cursive style and is highlighted with a yellow rectangular background.

(Ana Margarida Alcario Lavaredas Domingues)

**Copyright © 2019** Ana Margarida Alcario Lavaredas Domingues

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Sem carinho, paciência e dedicação não é possível concluir um trabalho de investigação, alcançando mais uma conquista pessoal e profissional.

Aqui deixo um agradecimento muito especial aos meus pais e irmão, por acreditarem sempre em mim e ao meu marido pelo apoio incondicional. Agradeço aos meus colegas de trabalho pela compreensão. Agradeço aos meus amigos, especialmente à Inês Pinheiro pela motivação contante e à Rita Palma e Sara Faustino pelo companheirismo nesta viagem. Quando estamos rodeados das pessoas certas tudo é menos complicado.

Um agradecimento à Professora Doutora Isabel Ramalinho pelo desafio lançado, dedicação, orientação e pelo apoio constante neste projeto.

***“Ter sucesso é falhar repetidamente,  
mas sem perder o entusiasmo.”***

***Winston Churchill***

## Resumo

Define-se como uso *off-label* de medicamentos quando a sua utilização não é coincidente com as indicações terapêuticas, posologia, via de administração ou faixa etária aprovadas oficialmente pelas entidades reguladoras. Este tipo de utilização de medicamentos tem sido uma prática comum e frequente em situações para as quais não se encontram ainda descritas alternativas terapêuticas.

O uso *off-label* levanta várias questões, nomeadamente, de natureza científica, ética e jurídica, por todos os riscos que acarreta. Contudo, pode ser, por vezes, a única alternativa em grupos especiais, tal como a Pediatria. A escassa investigação sobre a população pediátrica, por parte da indústria farmacêutica, justifica-se pelo expectável baixo retorno económico e consequentemente reduzido investimento, para além de eventuais questões éticas associadas à investigação neste grupo.

O objetivo desta dissertação foi quantificar e caracterizar o uso *off-label* na população pediátrica, em Portugal, no distrito de Faro. Para tal efetuou-se um estudo descritivo, transversal deste tipo de prescrição em farmácias comunitárias do Sotavento e Barlavento Algarvio. A amostra foi constituída por doentes até aos 18 anos de idade, selecionados aleatoriamente, tendo sido aplicado um questionário após a dispensa dos medicamentos.

Do estudo efetuado foi possível concluir que a taxa de prescrição *off-label* foi de 15,5%. As especialidades clínicas de Pediatria e Medicina Geral e Familiar foram as mais solicitadas para a amostra estudada. Os tipos de uso em *off-label* foram principalmente a dose e a faixa etária, incidindo apenas nos subgrupos dos lactentes e das crianças. Os medicamentos anti-infecciosos para uso sistémico e sistema respiratório foram os que apresentaram maior taxa de prescrição *off-label*.

Este estudo é um contributo para melhorar o conhecimento da realidade do uso *off-label* de medicamentos, também em contexto de farmácia comunitária, identificando padrões de prescrição, tendências, prioridades e

oportunidades de melhoria da utilização segura e eficaz de medicamentos nesta população especial.

**Palavras Chave:** Pediatria, *off-label*, ética, evidência científica

## **Abstract**

Off-label use is defined as the use of medicines in a way that is different from the therapeutic indications, dosages, route of administration or age group officially approved by the regulatory authorities. This type of use of medicines has been a common and frequent practice in situations for which alternative treatments are not yet described.

Off-label use raises many questions, namely of scientific, ethical and legal nature, for all the risks it can cause. However, it can be sometimes the only alternative treatment in particular groups, such as Paediatrics. The scarce investigation on the Paediatric population by the pharmaceutical industry is justified by the expected low economic return and, consequently, low investment, in addition to any ethical issues associated with investigation in this group.

The purpose of this dissertation was to quantify and characterise off-label use in the Paediatric population, in Portugal, in the district of Faro. For this purpose, a cross-sectional descriptive study of this type of prescription was made in community pharmacies in the Eastern and Western of Algarve. The sample consisted of patients up to 18 years old, randomly selected, and a questionnaire was applied after the provision of medicines.

From the conducted study it was possible to conclude that the off-label prescription rate was 15.5%. The clinical specialties of Paediatrics and General and Family Medicine were the most requested for the studied sample. The types of off-label use were mainly dosage and age group, focusing only on the subgroups of infants and children. Anti-infective medicines for systemic use and respiratory system had the highest off-label prescription rate.

This study contributes to improving knowledge of the reality of off-label use, also in the community pharmacy context, by identifying prescribing patterns, trends, priorities, and opportunities for improvement in the safe and effective use of medicines in this population.

**Keywords:** Paediatrics, off-label, ethics, scientific evidence.

## Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Índice de figuras .....	vi
Índice de tabelas .....	vii
Índice de anexos .....	viii
Lista de abreviaturas .....	ix
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1. O conceito de uso <i>off-label</i> de medicamentos: contextualização.....	1
1.2. Ciclo de vida do medicamento .....	2
1.3. O uso <i>off-label</i> de medicamentos em populações especiais .....	4
1.4. Fundamento científico do uso <i>off-label</i> de medicamentos .....	8
1.5. Implicações éticas e legais do uso <i>off-label</i> de medicamentos.....	14
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>18</b>
2.1. Objetivo geral .....	18
2.2. Objetivos específicos .....	18
<b>3. Métodos .....</b>	<b>19</b>
3.1. Tipo de estudo .....	19
3.2. Seleção da amostra .....	19
3.3. Período de estudo .....	19
3.4. Recolha e codificação da informação.....	20
3.5. Variáveis em estudo.....	20
3.6. Análise de dados.....	21
3.7. Privacidade de dados .....	21
3.8. Limitações.....	21
<b>4. Resultados .....</b>	<b>23</b>
4.1. Caracterização da amostra.....	23

4.2. Prescrição de medicamentos .....	26
4.3. Prescrição de medicamentos em uso <i>off-label</i> .....	31
4.4. Tipo de prescrição de medicamentos em uso <i>off-label</i> .....	31
<b>5. Discussão</b> .....	<b>39</b>
<b>6. Conclusão</b> .....	<b>48</b>
<b>7. Bibliografia</b> .....	<b>49</b>
<b>8. Anexos</b> .....	<b>56</b>

## Índice de figuras

Figura 1.4.1- Prescrições <i>off-label</i> de medicamentos e os seus usos na Unidade de Urgência Pediátrica do Centro Hospitalar Cova da Beira.....	13
Figura 4.1.1- Distribuição dos doentes participantes por faixa etária.....	23
Figura 4.1.2- Distribuição dos doentes participantes género.....	24
Figura 4.1.3- Zona geográfica de proveniência da prescrição médica.....	24
Figura 4.1.4- Local de proveniência da prescrição médica. ....	25
Figura 4.1.5- Entidade prestadora de cuidados de saúde onde o doente realizou a consulta médica .....	25
Figura 4.1.6- Distribuição das prescrições por especialidade médica.....	26
Figura 4.2.1- Número de medicamentos prescritos por doente.....	27
Figura 4.2.2- Classificação ATC dos medicamentos prescritos. ....	29
Figura 4.2.3- Distribuição da prescrição de antibacterianos de uso sistémico por subgrupos.....	29
Figura 4.2.4- Classificação das doenças descritas por questionário, classificadas e agrupadas por CID.....	30
Figura 4.3.1- Prevalência da prescrições <i>off-label</i> presentes no estudo.....	31
Figura 4.4.1- Tipos de uso <i>off-label</i> dos medicamentos prescritos.....	32
Figura 4.4.2- Grupos ATC dos medicamentos prescritos em <i>off-label</i> .....	37

## Índice de tabelas

Tabela 1.4.1- Principais indicações dos medicamentos em uso <i>off-label</i> . Relação com a evidência científica deste tipo de prescrição.. .....	9
Tabela 1.4.2- Prescrição <i>off-label</i> e principais usos por faixa etária na unidade de Urgência Pediátrica de Centro Hospitalar da Cova da Beira.....	12
Tabela 4.2.1- Distribuição da especialidade do prescritor em função em função das zona geográfica, local de prescrição e das características da entidade prestadora dos cuidados de saúde . .....	28
Tabela 4.4.1- Distribuição da prescrição <i>off-label</i> em função do género, idade e número de medicamentos prescritos. ....	33
Tabela 4.4.2- Relação do tipo de uso <i>off-label</i> com a zona geográfica, local de prescrição, entidade prestadora de cuidados de saúde e especialidade do médico.....	34
Tabela 4.4.3- Relação da prescrição de medicamentos <i>off-label</i> por faixa etária.....	35
Tabela 4.4.4- Distribuição dos tipos de uso <i>off-label</i> em função das doenças..	36
Tabela 4.4.5- Distribuição dos seis medicamentos mais prescritos em função do tipo de uso <i>off-label</i> .....	37
Tabela 4.4.6- Situações que justificaram a prescrição em uso <i>off-label</i> para os seis medicamentos mais prescritos neste regime.....	38

## **Índice de anexos**

Anexo 1. Questionário .....	56
Anexo 2. Consentimento informado. ....	57

## **Lista de abreviaturas**

AIM (Autorização de Introdução no Mercado)

ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code)

CID (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

DGAF (Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos)

EMA (European Medicines Agency)

EUA (Estados Unidos da América)

FDA (Food and Drug Administration)

MGF (Medicina Geral e Familiar)

OMS (Organização Mundial de Saúde)

PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation)

RAM (Reações Adversas ao Medicamento)

RCM (Resumo das Características do Medicamento)

SNC (Sistema Nervoso Central)

SNS (Serviço Nacional de Saúde)

SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

UE (União Europeia)

## 1. Introdução

### 1.1. O conceito de uso *off-label* de medicamentos: contextualização

O uso *off-label* de medicamentos define-se como a sua utilização consciente e intencional fora das especificações aprovadas para a sua comercialização, inseridas na Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Consiste na prescrição para uma indicação fora das aprovadas ou dirigida a populações não estudadas. É uma prática comum em grupos especiais como a Pediatria e a Oncologia, existindo a este nível um conjunto de limitações éticas e legais bem definidas. Aplica-se, assim, este conceito quando não se respeitam as indicações terapêuticas, a faixa etária, a dose ou a via e frequência de administração de determinado medicamento (1–3).

Estão descritos vários padrões de terapêuticas utilizadas em doenças para as quais não foram aprovadas e que se revelam eficazes. Um exemplo muito conhecido é a utilização de ácido acetilsalicílico em síndromes coronárias agudas, cuja aprovação só ocorreu depois da evidência científica pela prática clínica ter provado o benefício da sua utilização (2). Contudo, é de salientar que este tipo de prescrição pode resultar em efeitos farmacológicos adversos, não descritos, desconhecendo-se a sua prevalência por falta de controlo deste género de prescrição (1,3).

Este tipo de procedimento por parte do prescritor é legítimo, uma vez que os médicos têm liberdade de decisão em relação às deliberações tomadas para os seus doentes, atendendo sempre ao benefício-risco da prescrição. As entidades reguladoras não fazem um rigoroso e exaustivo escrutínio da prática médica, acreditando na ponderação e bom senso sempre que ocorre este uso de medicamentos (3–5). Apesar da prescrição nestes moldes ser ponderada e feita com suporte na evidência científica, o que permite uma constante inovação, o uso *off-label* de medicamentos levanta preocupações constantes relativamente aos riscos inerentes e aos custos próprios para os sistemas de saúde (3,6).

O processo de aprovação de um medicamento para indicações particulares é demorado e complexo. Pode tardar cerca de duas décadas até obter

resultados, com uma grande equipa envolvida, um vasto leque de ensaios clínicos e um extenso investimento financeiro. Por estes motivos, a empresa detentora da AIM só pretenderá aprovação para uma indicação específica se houver uma margem de lucro que justifique todo o decurso. Assim, é menos provável que a empresa detentora da AIM do medicamento que começa a ser prescrito em regime *off-label* acrescente uma nova indicação a um medicamento que já esteja em comercialização (2,5). Este é o exemplo de uma limitação evidente no processo de *labeling*, que para além ser um entrave ao acesso a tratamentos eficazes, põe em causa a validade do mesmo. Por este facto, alguns autores defendem que seja aplicado um método mais ágil de atualização das indicações do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e da AIM se existir uma forte evidência científica que o comprove (2,3).

## 1.2. Ciclo de vida do medicamento

O ciclo de vida do medicamento é composto por três etapas: investigação e desenvolvimento, registo do medicamento e, por último, a comercialização. O processo é moroso e tem uma duração média de cerca de 12 anos. Para além do investimento económico, apenas uma de cada 3000 moléculas investigadas chegam ao mercado, o que demonstra a complexidade do procedimento (7,8).

Na etapa de investigação e desenvolvimento procede-se à síntese e identificação de moléculas com potencial terapêutico e são iniciados estudos farmacológicos e toxicológicos, *in vivo*, mais propriamente em animais, e/ou *in vitro*, em órgãos isolados, que serão de interesse para a investigação. Começam, também, estudos galénicos para desenvolver a forma farmacêutica mais adequada para a administração da molécula em investigação. Numa fase mais inicial, fase pré-clínica, procura-se definir o perfil farmacológico, toxicológico e farmacocinético da molécula, até passar aos ensaios clínicos, chamada fase clínica, onde já na forma farmacêutica estudada e definida o medicamento é administrado em seres-humanos, de forma a avaliar a segurança e eficácia do mesmo (7,8).

A última fase envolve três fases de ensaios clínicos, cada uma com os seus próprios objetivos e requisitos específicos, tendo a duração de cerca de sete

anos. Nos ensaios de fase I o potencial medicamento é testado pela primeira vez em cerca de 20 a 100 voluntários saudáveis recorrendo a estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, comprovando-se a segurança e a tolerância ao medicamento e a viabilidade de continuar os ensaios. Nos ensaios de fase II é avaliada a eficácia e perfil de segurança do medicamento numa amostra de 100 a 500 voluntários afetados pela doença que se pretende tratar, definindo-se, ainda, nesta fase as dosagens e posologias mais adequadas. Nos ensaios de fase III a amostra de doentes é maior, com cerca de 1000 a 5000 doentes, proporcionando dados mais significativos acerca da segurança e eficácia do medicamento em estudo (7).

Uma vez concluídos os ensaios clínicos é realizado um pedido de AIM, necessário a qualquer medicamento antes de entrar em comercialização. Na Europa, o conceito de AIM nasceu em 1965, com a publicação da Diretiva 65/65/CE, que é vista como a base da legislação Europeia do medicamento (7,9). Para a obtenção de uma AIM, as autoridades nacionais, em Portugal o Infarmed, as autoridades competentes de cada um dos estados membros ou as autoridades Europeias devem estabelecer a sua avaliação em critérios científicos e objetivos de qualidade, segurança e eficácia terapêuticas do medicamento que requer a AIM. O principal objetivo das autoridades do medicamento é a proteção da Saúde Pública, de forma independente a quaisquer motivações económicas, pessoais ou institucionais (3,7,9).

Cada AIM tem a validade de 5 anos, ao fim dos quais deverá ser renovada, já por um período ilimitado, a não ser que por motivos de farmacovigilância seja necessária uma renovação de mais 5 anos, antes desse período de comercialização ilimitado (9).

Como referido, o objetivo da AIM de um medicamento é assegurar a sua segurança, eficácia e elevada qualidade ao doente, representando um balanço benefício-risco aceitável, baseado num percurso de estudos e ensaios clínicos que efetivamente o comprovam (3,10–12). É pertinente salientar que, num período inicial, as amostras onde são aplicados os estudos são sempre pequenas e, algumas vezes, pouco representativas, particularmente no que diz respeito a determinadas faixas etárias, sobretudo os mais jovens (9,11,13,14).

### 1.3. O *off-label* de medicamentos em populações especiais

A partir do momento em que um medicamento entra no mercado torna-se possível identificar potenciais utilizações do mesmo para além das descritas na AIM (2,14). Todas as utilizações para a qual o medicamento é aprovado estão descritas, também, no RCM, incluindo as indicações terapêuticas, faixa etária, posologia, via de administração, assim como certas advertências e precauções relevantes (3,15,16). Desta forma, exemplos do uso *off-label* de medicamentos correspondem a uma utilização que não se enquadra no âmbito das indicações terapêuticas aprovadas, quer pela faixa etária abrangida, pela quantidade administrada quer pela frequência ou via de administração aprovada (3,15,16).

A utilização *off-label* de medicamentos é considerada legal e muitas vezes apropriada do ponto de vista clínico, quando apoiada em dados científicos e não se encontrem disponíveis outras alternativas terapêuticas aprovadas. A utilização de medicamentos nestes termos é sempre possível desde que esteja documentado o seu uso ou não haja alternativas terapêuticas (1,15–17). Tem como vantagem permitir aos doentes o acesso precoce a medicamentos como potencial tratamento para determinada situação, oferecendo aos médicos novas práticas clínicas com base em evidências recentes e justificadas (1,15–17). Por outro lado, este tipo de prescrição não deixa de ter os seus riscos, pode ser ineficaz, ter efeitos adversos inesperados ou até colocar em risco a vida dos doentes (1,3,17,18). Existe atualmente evidência de que a incidência de Reações Adversas ao Medicamento (RAM) é maior neste regime de prescrição *off-label* (19–21).

As crianças têm particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes dos adultos, população onde a maioria dos estudos são efetuados, o que torna a população pediátrica mais vulnerável a efeitos indesejáveis (11,22,23). Cada vez mais é urgente continuar a encorajar a investigação clínica tendo em conta cada fase do desenvolvimento humano e adaptada à idade, apesar de ser um tema eticamente polémico e controverso (24,25). Alguns dos fatores que justificam a reduzida investigação clínica na população pediátrica são o baixo retorno económico para a indústria farmacêutica, os obstáculos em realizar ensaios clínicos motivados pelas questões éticas e pela falta de

especialistas, técnicas e equipamentos apropriados para a população pediátrica (13,21,25,26).

A implementação de medidas de segurança e de normas mais concretas para a regulação do medicamento surgiram após incidentes que afetaram crianças, sendo os mais conhecidos os casos da sulfanilamida em 1937 e da talidomida em 1961 (27). No ano de 1937 a ingestão de um elixir de sulfanilamida, que continha dietilenoglicol como solvente, provocou insuficiência renal e morte a 107 crianças. Destaca-se em 1961 o acidente ocorrido com a talidomida, um medicamento prescrito a mulheres grávidas para os enjoos matinais, que levou ao nascimento de milhares de crianças com malformações congénitas como consequência à exposição, ainda no útero, de um medicamento que em ratos não tinha manifestado qualquer incidente. Por essa época os Estados Unidos da América (EUA) foram poupados desta catástrofe por serem pioneiros na avaliação dos estudos que eram apresentados pela indústria farmacêutica (27,28).

Nos EUA a regulamentação de medicamentos teve início em 1906 com o *Pure Food and Drug Act*, que tinha como objetivo apenas a avaliação do grau de pureza do medicamento. Esta foi a origem da atual *Food and Drug Administration* (FDA) que obteve esta denominação em 1931. Os incidentes acima mencionados elevaram o poder da FDA e das autoridades responsáveis em diferentes países, onde a legislação foi modificada de modo a garantir a segurança e a eficácia nos ensaios clínicos antes da comercialização dos medicamentos (27,28). No entanto, apenas na década de 90 foram realmente promovidos esforços mais concretos para a realização de estudos de medicamentos em Pediatria (3,27).

Em Portugal, foi criada a Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) na década de 80. A esta competia tutelar os assuntos referentes à farmácia e ao medicamento no nosso país. Tinha ainda a missão de vigiar o exercício farmacêutico, licenciar os estabelecimentos onde eram produzidos os medicamentos, os armazenistas e as farmácias. Assegurava ainda as AIM de medicamentos de uso humano, de uso veterinário e cosméticos (29,30).

O desenvolvimento de medicamentos em Pediatria enquadra-se num processo complexo que envolve as áreas científica, de investigação e regulamentar (25,27). Os medicamentos, na sua generalidade e abrangendo os que são regularmente utilizados em Pediatria, raramente são estudados em crianças, o que determina a sua utilização em regime de *off-label* (11,20,31). Este facto significa que aproximadamente 50% a 75% dos medicamentos utilizados em Pediatria não foram avaliados de forma adequada para o grupo etário onde estão a ser utilizados, uma vez que há uma percentagem muito pequena de medicamentos que são desenvolvidos de forma específica para a população pediátrica (27,32).

Desde o início das ocorrências indesejáveis relacionadas com medicamentos, tem surgido o reforço de normas existentes e a criação de nova regulamentação com o intuito de incentivar os investigadores a realizar estudos sobre a aplicação de medicamentos em crianças (1,20,27,28). Assim, na Ata de Modernização da FDA de 1997, foram incluídos incentivos para o desenvolvimento deste tipo de estudos nas faixas etárias mais jovens, proporcionando, por exemplo, a extensão da sua exclusividade no mercado à empresa detentora da AIM. Posteriormente, em 2002 surgiu a publicação da Ata “*Best Pharmaceuticals for Children*” e em 2003 com a implementação da Ata “*Pediatric Research Equity*”. Atualmente, tanto a primeira como a segunda norma continuam a regular a farmacologia clínica pediátrica nos EUA e por todo o mundo, contribuindo para ampliar o leque de medicamentos em investigação na área pediátrica, fornecendo informações sobre os seus resultados (27,33,34).

Pela Europa, a EMA (*European Medicines Agency*), também desenvolveu normas para estimular o estudo de novos medicamentos para crianças. Para isso, todos os investigadores são obrigados a fornecer-lhe toda a informação disponível acerca dos produtos que foram formalmente estudados em crianças, com as evoluções sobre o tema e os resultados da investigação (27).

A Comissão Europeia, admitindo a importância da pesquisa relacionada com medicamentos adaptados à idade e à fase de desenvolvimento da criança, enquadrada em termos legais, aprovou em dezembro de 2006 o *Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico* (31,35,36). A população

pediátrica representa apenas cerca de 10 a 20% da população europeia, pelo que o volume de vendas deste tipo de medicamentos também é reduzido. Este facto juntamente com as dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos em Pediatria, transformava antes da implementação do regulamento, o desenvolvimento de medicamentos para esta faixa etária menos atrativo para a indústria farmacêutica (27,35,37). Este paradigma mudou substancialmente após a aplicação de recompensas e de incentivos económicos (35,37).

O *Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico* é aplicado tanto aos medicamentos em fase de desenvolvimento como aos medicamentos em autorização e aos já autorizados (35,38). Desta resolução constam vários incentivos para todos os medicamentos em geral e também para medicamentos inovadores. Entre outros estímulos constam a proteção de dados de todos os novos estudos de segurança, qualidade e eficácia de medicamentos efetuados em crianças, formalizado por uma extensão de seis meses do certificado complementar de proteção do medicamento e o incentivo na forma de prorrogação por mais dois anos do período de duração da exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos. Para os medicamentos já comercializados e sem proteção de patente ou de certificado complementar, esta norma prevê a criação de uma nova AIM, alterada, denominada PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation), associada a um período de dez anos de proteção de dados e comercialização (35,38).

De uma forma geral, a utilização *off-label* de medicamentos em Pediatria não é baseada em resultados de farmacodinâmica ou farmacocinética nos diferentes grupos etários, mas sim na experiência, apreciação profissional e responsabilidade do Pediatra ou médico prescritor (27,35). Este tipo de prescrição não garante uma utilização segura ou que não implique alguns riscos, uma vez que este tipo de prescrição surge, muitas vezes, sem informação suficiente para um correto suporte da decisão, e que envolve o dilema entre prescrever com algum risco ou deixar o doente sem acesso a uma terapêutica que muitas vezes é imprescindível (23,35).

#### 1.4. Fundamento científico do uso *off-label* de medicamentos

Apesar de haver evidência suficiente para justificar alguns casos do uso *off-label* de medicamentos, a falta de aprovação pela entidade competente implica que a indicação para a qual se está a utilizar não tenha sido submetida aos mesmos estudos e grau de observação científica do que as indicações que constam na AIM (5,6,20). Já foram mencionadas as causas que são entrave para a entidade detentora da AIM adicionar novas indicações, conduzindo a uma redução da realização deste tipo de pedido. Os ensaios clínicos são demorados, caros e o incentivo para os realizar é reduzido, sendo que o medicamento já se encontra disponível no mercado (5,6). Não existindo uma aprovação oficial e apesar da evidência científica das utilizações *off-label* na prática clínica ser frequente e regular, todavia não é possível fazer a promoção direta de medicamentos para usos não aprovados, sendo limitada à classe médica pela sua prática clínica (6,20).

Existem várias motivações para se recorrer ao uso *off-label* de medicamentos, sendo a principal causa a ausência de aprovação do medicamento para uma população específica: grávidas, crianças, obesos, idosos, entre outros. Segue-se uma forte motivação para este tipo de prescrição quando há a presença de uma doença crónica em fase terminal que conduza ao uso de uma terapêutica medicamentosa disponível, esperando algum efeito favorável, num balanço benefício-risco aceitável. Acontece, também, quando um medicamento de um determinado grupo é aprovado para uma determinada indicação e, há tendência para usar outros medicamentos do mesmo grupo, não aprovados para essa mesma indicação. Além disso, quando duas doenças têm fisiopatologias semelhantes, se o medicamento tiver aprovado para o tratamento de uma delas, há tendência para tentar o seu uso para o tratamento da outra (20,39,40).

Alguns estudos têm sido realizados no sentido de melhor compreender a prevalência deste tipo de prescrição e entender se é realizada de forma consciente e com evidência científica. Egale e a sua equipa desenvolveram uma pesquisa que consistiu em consultar todas as prescrições realizadas num

serviço de saúde primário no Canadá durante 5 anos, verificando a existência ou não de uso *off-label* de medicamentos (4).

Neste serviço exerciam 113 médicos que aceitaram participar na pesquisa. Todas as prescrições tinham, obrigatoriamente, a informação da indicação terapêutica juntamente com o tratamento efetuado. Foi contemplada somente a informação clínica em adultos e os resultados foram relevantes: a prevalência de prescrição *off-label* foi de 11,0%, baseadas apenas na classificação do tipo de indicação terapêutica, independentemente da dose, frequência de administração, duração do tratamento ou via de administração. Do universo de prescrições *off-label*, 79% não tinham evidência científica (tabela 1.4.1) (4).

**Tabela 1.4.1 - Principais indicações dos medicamentos em uso *off-label*. Relação com a evidência científica deste tipo de prescrição [Adaptado de Egualé et al. 2012] (4).**

Medicamento	Nº prescrições	Off-label (%)	Porcentagem (%)	
			Forte Evidência <sup>a</sup>	Sem evidência <sup>a</sup>
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
Beta-histina	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	81,80
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

a ) As 2 percentagens apresentadas totalizam 100%. Por exemplo, apenas 4,0% dos 99,2% do uso *off-label* de Gabapentina tinham fortes evidências científicas; os restantes (96,0%) não apresentou forte evidência científica.

O grupo farmacoterapêutico onde mais se verificou este tipo de prescrição foi nos medicamentos utilizados no Sistema Nervoso Central (SNC) com 26,3%. Nestes medicamentos estavam incluídos os anticonvulsivantes com maior número de prescrições, seguido dos antipsicóticos e antidepressivos (4). Verificou-se, ainda, que quanto mais indicações o medicamento tinha no RCM, menos associado ao uso *off-label* estava. Foi possível entender que, com o passar dos anos e as leis aplicadas à prescrição de medicamentos, o uso *off-label* sem evidência científica ocorre com menor frequência do que ocorria na década de 1980. Por outro lado, os medicamentos mais antigos são mais prescritos em regime *off-label* uma vez que, estando no mercado há mais anos, consegue-se, através da prática clínica, compreender outras potenciais aplicações (4). Neste estudo os resultados revelaram que os medicamentos com mais propensão para a prescrição *off-label* são medicamentos utilizados para doenças do foro psiquiátrico e para alergias (4). Em relação às características dos médicos prescritores, é de salientar que concluíram que quanto mais longa for a carreira do médico, ou seja, quanto mais distante for o seu ano de formação em medicina, maior será a probabilidade de realizar uma prescrição *off-label*, motivado pela prática e experiência clínica e não por uma fonte de informação científica (4).

Um outro estudo, promovido pela equipa de Radley, realizado nos EUA, teve como objetivo avaliar a frequência da prescrição *off-label* e o seu grau de evidência científica neste tipo de prática (6). Este foi motivado pela preocupação sobre a segurança e os custos por doente para a entidade prestadora de cuidados de saúde, uma vez que a FDA não faz um rigoroso escrutínio científico sobre esta prática (6). Apesar das evidências que justificam este tipo de prescrição, a falta de aprovação pela FDA indica que os usos *off-label* de medicamentos não são tão seguros como as indicações aprovadas, o que preocupou os investigadores (6). Este grupo utilizou como método a análise nacional de prescrições, durante o ano 2001, distinguindo o tipo de prescrição como *on-label* ou *off-label*, classificando, da mesma forma que o estudo anterior, o uso *off-label* como sustentado em evidência científica ou sem evidência científica (6). Neste estudo, num universo de 150 milhões de prescrições, foi verificado que destas, 21% eram prescrições *off-label*. Este tipo de prescrição

era mais comum na terapêutica do foro da cardiologia e anticonvulsivantes, ambas com uma taxa de prescrição *off-label* de 46% e, também, nos medicamentos para o tratamento da asma, com cerca de 42% das prescrições por grupo terapêutico. Em menor percentagem surgem os antidiabéticos orais (<1%), analgésicos (6%) e antilipidémicos (7%) (6). Foi verificado que 73% das prescrições *off-label* não tinha evidência de eficácia científica, contra os 27% que apresentam forte evidência científica (6). Entre os medicamentos mais prescritos em *off-label* encontravam-se a amoxicilina, a azitromicina, a digoxina e a metilprednisolona, onde as percentagens de prescrição *off-label* destes medicamentos sem evidência científica foi de 11%, 5%, 41% e 47%, respetivamente (6). A gabapentina e a risperidona foram medicamentos prescritos em menor quantidade, mas que, a proporção de prescrição em *off-label* foi bastante superior, alcançando os 66% nos dois casos (6). Este estudo verificou que quanto maior a percentagem de prescrição de um medicamento, maior também a percentagem que lhe estava relacionada de prescrição *off-label* (6).

Na Europa, Gijzen e a sua equipa tentaram explorar e avaliar as prescrições *off-label* na Holanda e analisar qual a evidência científica por trás deste tipo de prescrição. Fizeram o estudo com base nas prescrições do registo clínico. Selecionaram um conjunto de prescrições já conhecidas, classificadas como uso *off-label* e consideradas como sem evidência científica. A partir desta seleção verificaram se eram aplicadas no conjunto de prescrições analisadas. Essas prescrições classificadas como *off-label*, já conhecidas, representam 477 combinações e, apenas 48 foram encontradas nas prescrições analisadas. Os medicamentos associados à maior taxa de prescrição *off-label* sem fundamentação científica foram a beta-histina (26,7%), celecoxib (16,3%) e etoricoxib (12,5%) (41).

Em Portugal o tema também já foi explorado e abordado em idade pediátrica. Um estudo publicado em 2013 teve como objetivo quantificar e caracterizar a prescrição de medicamentos em regime *off-label* em crianças admitidas numa Unidade de Urgência Pediátrica (42). Numa amostra de 700 crianças, dos zero aos 18 anos, foi analisada a prescrição por consulta dos processos clínicos. A prescrição em regime *off-label* foi definida pela utilização

de um medicamento com uma indicação terapêutica, idade, dose, frequência ou via de administração diferente das recomendadas no RCM. Este estudo concluiu que a prevalência de prescrição *off-label* foi de 28,1%. A dose diferente da recomendada no RCM foi a classificação mais comum de prescrição *off-label* (42). Nos resultados do estudo constam como sistemas de órgãos que mais frequentemente motivaram a utilização em regime *off-label* o “aparelho respiratório”, “anti-infecciosos para uso sistêmico”, “sistema nervoso”, “sistema músculo-esquelético” e “aparelho digestivo e metabolismo”. Os princípios ativos mais prescritos em regime *off-label* foram a amoxicilina + ácido clavulânico, o paracetamol, a amoxicilina, o ibuprofeno e o salbutamol (42). Na tabela 1.4.2 podem ser consultados os resultados das prescrições *off-label* por faixa etária.

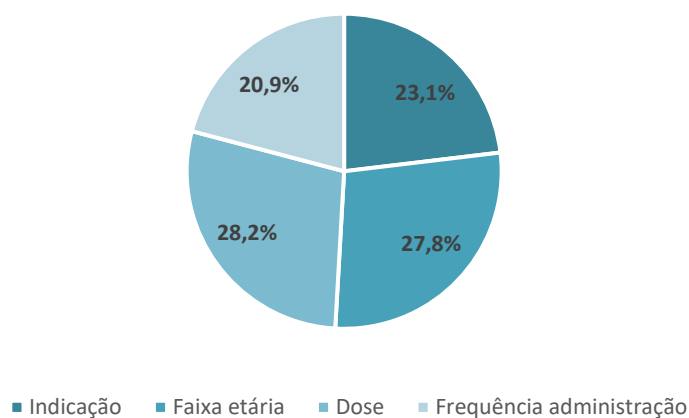
**Tabela 1.4.2 - Prescrição *off-label* e principais usos por faixa etária na Unidade de Urgência Pediátrica do Centro Hospitalar da Cova da Beira [Adaptado de Ribeiro et al. 2013] (42).**

Faixa etária	População pediátrica estudada n (%)	População pediátrica que recebeu prescrição n (%)	População pediátrica que recebeu prescrição <i>off-label</i> n (%)	Principal uso <i>off-label</i> (%)
<b>0-27 dias</b> (recém-nascidos)	8 (1,1%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
<b>28 dias- 3 meses</b> (lactentes)	167 (23,9%)	84/167 (50,3%)	44/84 (52,4%)	Idade (30,0%) Dose (30,0%)
<b>2-11 anos</b> (crianças)	389 (55,6%)	250/389 (64,3%)	116/250 (46,4%)	Dose (27,1%)
<b>12-18 anos</b> (adolescentes)	136 (19,4%)	93/136 (68,4%)	37/93 (39,8%)	Idade (38,6%)

Na Figura 1.4.1 estão descritos os principais usos *off-label* deste tipo de prescrição de medicamentos em Pediatria.

Este estudo mostra a importância do desenvolvimento de medicamentos adequados à população pediátrica, sendo que foi detetada uma prevalência de prescrição *off-label* considerável. Da população que teve este tipo de prescrição, 46,1% recebeu pelo menos um medicamento em regime *off-label*, sendo o resultado semelhante ao encontrado num estudo realizado em França, em que 42,4% das crianças tratadas receberam pelo menos um medicamento em regime

off-label (42,43). Outros estudos chegaram a detetar taxas de prescrição off-label de 76% e 80% (28,44,45).



**Figura 1.4.1 - Prescrições off-label de medicamentos e seus usos na Unidade de Urgência Pediátrica do Centro Hospitalar da Cova da Beira [Adaptado de Ribeiro et al. 2013] (42).**

Em Espanha, o grupo de Blanco Reina desenvolveu um estudo semelhante ao apresentado anteriormente, neste caso na unidade de cuidados intensivos neonatais e pediátricos de um Hospital Público de Granada. Este tinha como objetivo avaliar o uso *off-label* e *unlicensed* de medicamentos em Pediatria. Para este grupo, o primeiro caso enquadra num medicamento utilizado fora da AIM e RCM e o segundo é classificado como um medicamento não autorizado para idade pediátrica. Neste estudo, que teve a duração de 5 meses, foram incluídas todas as crianças às quais foi prescrita pelo menos um medicamento. Durante esse período foram recolhidos da ficha do doente todos os dados sociodemográficos, clínicos e terapêutica medicamentosa (46). Para 81 doentes, foram consideradas 601 prescrições, com uma média de 7,4 medicamentos por criança. Os medicamentos mais prescritos pertenciam ao grupo dos anti-infecciosos, SNC e sistema cardiovascular, sendo que 52,0% das prescrições apresentavam medicamentos em uso *off-label*. Os principais tipos de uso *off-label* detetados neste estudo foram uma dose prescrita diferente da recomendada (79%), seguidas do uso indicação (13,5%), faixa etária (5%) e via de administração (2,5%) (46). Neste grupo de estudo, 5% das prescrições são de medicamentos que não estão especificamente autorizados para crianças. As conclusões mais relevantes deste grupo dizem que 89% da população pediátrica

em estudo recebeu pelo menos um medicamento *off-label* e 22,3% pelo menos um medicamento *unlicensed* (46).

A comparabilidade dos estudos torna-se difícil devido à grande heterogeneidade na metodologia aplicada pelos grupos, pelos critérios de classificação utilizados e nas fontes de informação utilizadas.

### **1.5. Implicações éticas e legais do uso *off-label* de medicamentos**

Quando um medicamento entra em circulação no mercado, a sua AIM e RCM dizem que está indicado para determinada situação muito específica. Durante o seu desenvolvimento, o princípio ativo em questão, pode ser promessa para diversos usos e as empresas têm a possibilidade de escolher apenas uma ou duas indicações terapêuticas para focar a sua investigação (47).

A empresa que faz o estudo tem o interesse de obter a AIM rapidamente, sendo esse um fator de ponderação na escolha das indicações que constarão na mesma. O que pode acontecer no mercado dos medicamentos e na indústria farmacêutica é que a empresa pode requerer a aprovação para uma indicação limitada, no sentido de obter uma autorização para comercialização num espaço de tempo mais reduzido, e o que essa mesma empresa faz, posteriormente, é uma campanha *off-label* junto do prescritor ou comunidade médica, não fornecendo essa mesma informação às entidades reguladoras. Em suma, um medicamento pode ter uma indicação aprovada para ser um motivo de prescrição enquanto uma extensa campanha *off-label* não é divulgada aos reguladores e está por trás de outras indicações (9,47).

No seu lado mais prático, a estratégia utilizada pela indústria farmacêutica para a prescrição de medicamentos é a divulgação das indicações oficiais e que constam na AIM, que utilizou as vias necessárias para aprovação regulamentar. A par desta situação, estimula os prescritores através de estudos realizados que promovem a prescrição *off-label*, tentando divulgar a informação através da literatura médica mundial (47). Apesar dos usos que tentam divulgar estarem assentes em evidências concretas e que por diversos motivos possam ainda não estar aprovados, muitas vezes algumas indicações podem ter um carácter mais duvidoso (47).

O uso *off-label*, como já foi referido, não ocorre somente com medicamentos introduzidos recentemente no mercado, mas também quando novas utilizações para medicamentos já existentes são descobertas. E pode acontecer que a nova aplicação seja muito diferente do que a indicação inicial. E qual a vantagem desta perspectiva? O medicamento pode ser legalmente prescrito sem custos de estudo e investigação para a indústria farmacêutica (48).

Nos últimos anos tem-se verificado, por parte das empresas detentoras da AIM, um aumento da tendência para contornar a lei de forma a aumentar o consumo dos medicamentos que comercializa, melhorando as condições económicas com que se depara o mercado atualmente. No entanto, a indústria farmacêutica não é totalmente transparente, podendo colocar em causa a saúde dos doentes. Para isso, adota estratégias que induzem o médico a prescrever para outros fins onde a segurança e eficácia do medicamento não foram totalmente demonstradas (47,49). Os resultados das pesquisas divulgadas são muitas vezes manipulados com estratégias de *marketing*, onde os estudos ficam aquém daquilo que é exigido na realidade pela regulamentação (49). É importante reforçar que o uso *off-label* é uma prática bem definida e regulada tanto na União Europeia (UE) como nos EUA (50).

Na UE a promoção de utilizações *off-label* é proibida, de acordo com o definido no artigo 87 da Diretiva 2001/83/CE. De acordo com esta diretiva, qualquer objeto de publicidade de um medicamento deve estar de acordo com o descrito no seu RCM e AIM, fomentando a utilização racional dos medicamentos e sem exagerar as suas propriedades. O que acontece é que as fronteiras que definem publicidade e informação são muito ténues e muitas vezes a indústria farmacêutica aproveita esse facto (51). Nos EUA foram publicadas *guidelines* muito específicas que permitem, às empresas farmacêuticas e aos delegados de informação médica, divulgar informação aos profissionais de saúde de uma forma mais precisa e fidedigna, baseada em artigos científicos de revistas. Apesar de não ser permitido às empresas promover diretamente o uso *off-label* de medicamentos, podem responder a questões muito concretas aos profissionais de saúde, sendo transmitidas por pessoas qualificadas para a finalidade e não por delegados de informação médica (39).

Pelo facto de muitas empresas contornarem a legislação no que se refere a este tipo de prescrição e divulgação, algumas ações judiciais já foram colocadas em prática, com multas de vários milhares de euros a diferentes empresas. Em 2012, a Glaxo-SmithKline, foi condenada a pagar 3 mil milhões de dólares pelo *marketing* da utilização *off-label* da paroxetina em crianças e do bupropiom na perda de peso. A Abbott foi obrigada a pagar uma multa de 1.6 mil milhões de dólares pela promoção do uso *off-label* do ácido valpróico. À Eli Lilly foi aplicada uma multa de 1.4 mil milhões de dólares pelo *marketing* da utilização da olanzapina para tratamento da demência (52,53).

Em 2010, a AstraZeneca pagou 520 milhões de dólares, no seguimento do processo judicial relacionado com o *marketing* da utilização *off-label* do seu medicamento Seroquel® (quetiapina), que foi promovido ilegalmente para estados de agressividade, doença de Alzheimer, ansiedade, défice de atenção e hiperatividade, demência, depressão, distúrbio do stress pós-traumático e insónia. Provou-se, ainda, que a empresa recrutava médicos como oradores para palestras e congressos, com o intuito de impulsionar a utilização *off-label* deste medicamento. Apresentavam nesses eventos resultados de artigos científicos de estudos dos quais se intitulavam autores, mas que na realidade não seriam da sua autoria (54).

Poderiam ser enumerados muitos outros casos de promoção de medicamentos *off-label*, todas com o seu grau de gravidade. As entidades reguladoras têm o dever de atuar, investigar e punir as empresas que beneficiam deste tipo de situação e fazem práticas ilegais de *marketing*. Do outro lado, a indústria farmacêutica alega que tem direito de promover este tipo de informação, referindo ser um direito constitucional de liberdade de expressão (55–57). Torna-se, assim, urgente criar regulamentação mais consistente de forma a apoiar o uso *off-label* de medicamentos a populações especiais, mas que seja impedimento para o seu uso indevido. Torna-se mais grave quando ocorre com o único objetivo de lucrar pelo contorno da legislação e não beneficiar e proporcionar o acesso a uma terapêutica a um grupo especial e restrito (56). Assim, seria imprescindível uma pré-aprovação de todo o material promocional por uma comissão reguladora que tivesse como missão avaliar a utilidade e os benefícios da promoção *off-label* que se está a tentar promover. Nesta fase

deveria, ainda, ser obrigatório que as empresas demonstrassem provas de segurança e eficácia, justificando por que motivo não procederam ao pedido formal de AIM (56,58).

Em Portugal, não existem muitos estudos publicados sobre a utilização de medicamentos *off-label* em Pediatria, sendo que, os dados existentes são todos provenientes de contexto hospitalar. Este trabalho pretende contribuir para melhorar o conhecimento da realidade deste tipo de prescrição, também em contexto de farmácia comunitária, identificando padrões de prescrição, tendências, prioridades e oportunidades de melhoria da utilização segura e eficaz de medicamentos nesta população especial.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo foi caracterizar o uso *off-label* de medicamentos na população pediátrica no distrito de Faro, através de um estudo descritivo em farmácias comunitárias do Sotavento ao Barlavento Algarvio.

### 2.2. Objetivos específicos

- i. Caracterizar a prescrição de medicamentos na população pediátrica em função das características sociodemográficas dos doentes e socioprofissionais do prescritor;
- ii. Caracterizar a prescrição de medicamentos em função da indicação terapêutica, via de administração, posologia, número de medicamentos por prescrição e grupos terapêuticos mais prescritos;
- iii. Identificar os principais tipos de uso *off-label* de medicamentos;
- iv. Relacionar a prevalência de uso *off-label* de medicamentos com o género, faixa etária, número de medicamentos prescritos, características da entidade prestadoras de cuidados de saúde e especialidade médica;
- v. Caracterizar a utilização *off-label* de medicamentos em função das principais doenças;
- vi. Estudar a prevalência dos principais medicamentos prescritos em uso *off-label*.

### **3. Métodos**

#### **3.1. Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo descritivo transversal do padrão de prescrição de medicamentos *off-label* na população pediátrica do distrito de Faro. Foram utilizados questionários que foram aplicados sempre que era recebida uma prescrição médica para um doente dos zero aos 18 anos, em colaboração com as farmácias comunitárias que concordaram em participar.

#### **3.2. Seleção da amostra**

Para determinar a prevalência da prescrição *off-label* de medicamentos no Algarve participaram 28 farmácias, distribuídas por todos os concelhos do distrito de Faro, de forma a cobrir todo o território em análise. Para isso, cada Farmácia ficou responsável por 20 questionários, totalizando um total de 560 questionários distribuídos.

Como critérios de inclusão para o estudo consideraram-se todas as prescrições médicas provenientes do distrito de Faro, para doentes dos zero aos 18 anos, com a presença de pelo menos um medicamento.

Como critérios de exclusão consideraram-se a falta de informação essencial ao estudo, sendo eliminados todos os questionários em que se detetasse a falta de informação relevante. Foram, também, eliminados todos os questionários que apenas tinham suplementos vitamínicos e/ou dispositivos médicos. Da mesma forma, não foram considerados os suplementos vitamínicos e/ou dispositivos médicos nos questionários que também continham medicamentos, não sendo contabilizados para efeitos estatísticos.

#### **3.3. Período de estudo**

O período de recolha de dados decorreu de 20 de maio a 15 de julho de 2019, totalizando 8 semanas.

### 3.4. Recolha e codificação da informação

Após contacto prévio com as farmácias seleccionadas, foram entregues os questionários para preenchimento por parte do profissional durante dispensa da medicação prescrita. Num breve questionário foi possível aceder à informação demográfica, clínica e à terapêutica prescrita (número de medicamentos, dose, frequência e via de administração, duração do tratamento). O questionário continha ainda questões para conhecer qual a especialidade do médico prescriptor, a entidade prestadora de cuidados de saúde pelo qual o doente foi atendido (Serviço Nacional de Saúde ou entidade particular) e, também, zona do distrito de onde era proveniente a prescrição.

A distribuição etária da amostra foi analisada de acordo com a classificação da *EMA*: recém-nascidos (0-27 dias), lactentes (28 dias-23 meses), crianças (2-11 anos) e adolescentes (12-18 anos) (59).

Os diagnósticos foram obtidos através da comunicação com os pais ou acompanhantes dos doentes. As doenças foram agrupadas e classificadas através do Sistema de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11 (CID)*) (60).

Os medicamentos foram codificados segundo a Classificação Anatômica, Terapêutica e Química (*Anatomical Therapeutic Chemical Code - ATC*) adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (61).

Para cada medicamento prescrito foi consultado o respetivo RCM ou Formulário Nacional de Medicamentos quando o primeiro não estava disponível, de forma a identificar situações de utilização em circunstâncias não aprovadas e poder classificar o tipo de uso *off-label* em causa (62,63).

### 3.5. Variáveis em estudo

As variáveis dependentes deste estudo foram o uso *off-label* de medicamentos e tipo de uso *off-label* de medicamentos.

Como variáveis independentes foram consideradas a idade, género, indicação terapêutica, medicamentos prescritos, especialidade do prescritor, características da entidade prestadora de cuidados de saúde, local e zona geográfica de proveniência da prescrição.

### **3.6. Análise de dados**

O tratamento e a análise estatística dos resultados foram realizados mediante a utilização do *software* estatístico *Statistical Package for Social Sciences®* (SPSS), versão 25. Foi criada uma base de dados sobre a qual foi aplicada uma análise essencialmente descritiva. A análise bivariada foi realizada com recurso ao qui-quadrado e ao teste exato de Fisher. Dado o número reduzido de prescrições com medicamentos em uso *off-label* apenas se conseguiu verificar a significância estatística nas correlações entre a especialidade do prescritor e as características do local de prescrição e localização geográfica e variáveis quanto à entidade prestadora de cuidados de saúde.

### **3.7. Privacidade de dados**

De forma a cumprir a Lei de Proteção de Dados identificou-se cada questionário com um código numérico de 1 a 194. Em nenhum campo do questionário havia qualquer questão que pudesse identificar o doente.

Antes de se proceder ao preenchimento do questionário foi dada a informação sobre o objetivo do estudo e o doente, pais ou o seu acompanhante assinaram o consentimento informado para a sua livre participação.

### **3.8. Limitações**

As limitações mais relevantes referem-se à falta de informação em alguns campos do questionário, muitas vezes motivadas pelo esquecimento por parte do profissional de saúde e o acesso à informação do diagnóstico por uma fonte que não o médico, uma vez que essa informação foi dada pelo próprio, pais ou acompanhante.

Uma outra limitação que se mostrou marcante foi a falta de adesão ao preenchimento dos questionários, onde, uma vez distribuídos, em algumas farmácias não foi possível obter dados. Este facto levou a que o concelho de Monchique não possa estar representado neste estudo.

Dos 560 questionários distribuídos, apenas 210 foram preenchidos. Destes 210 questionários, 11 foram eliminados por falta de dados essenciais ao estudo e 5 por não conterem medicamentos, apenas multivitamínicos e dispositivos médicos.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da amostra

Recolheu-se a informação de 194 prescrições que foram apresentadas nas 28 farmácias participantes no estudo e que cumpriam os critérios de inclusão.

Os participantes apresentaram uma média de idades de 5,9 anos. Foram divididos por faixa etária, estando os resultados apresentados na figura 4.1.1. Pode observar-se que a maioria dos participantes tinha entre 2 e 11 anos, o que representou 64,4% da população total. Segue-se o grupo dos lactentes com 22,2%, população entre os 28 dias e os 23 meses. Os adolescentes, com idades entre os 12 e os 18 anos, representaram 12,4% da população. Por último, o grupo dos recém-nascidos, com idade até 27 dias, representou apenas 1% dos inquiridos.

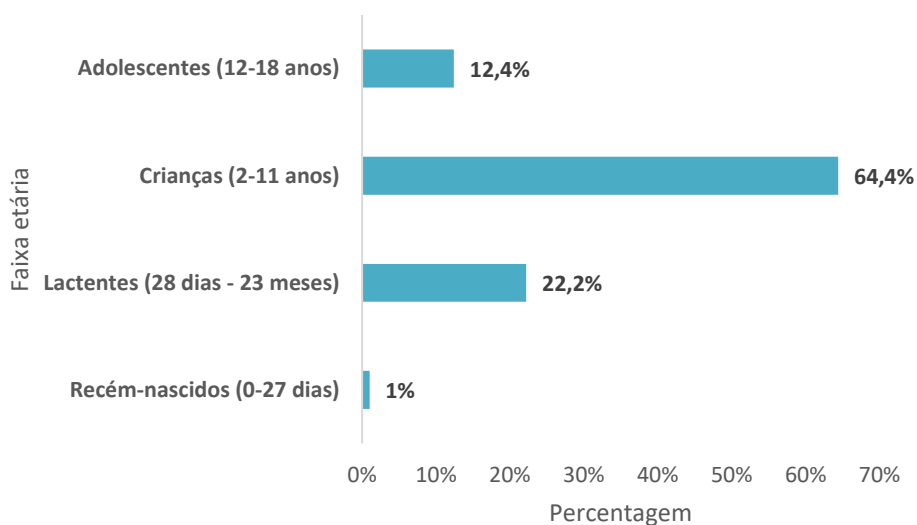
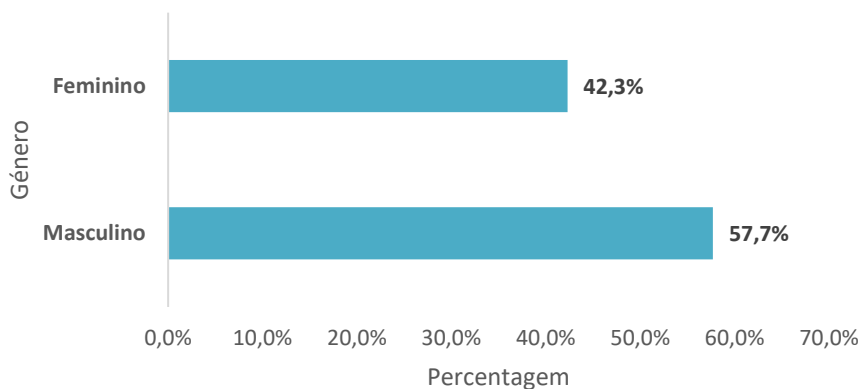


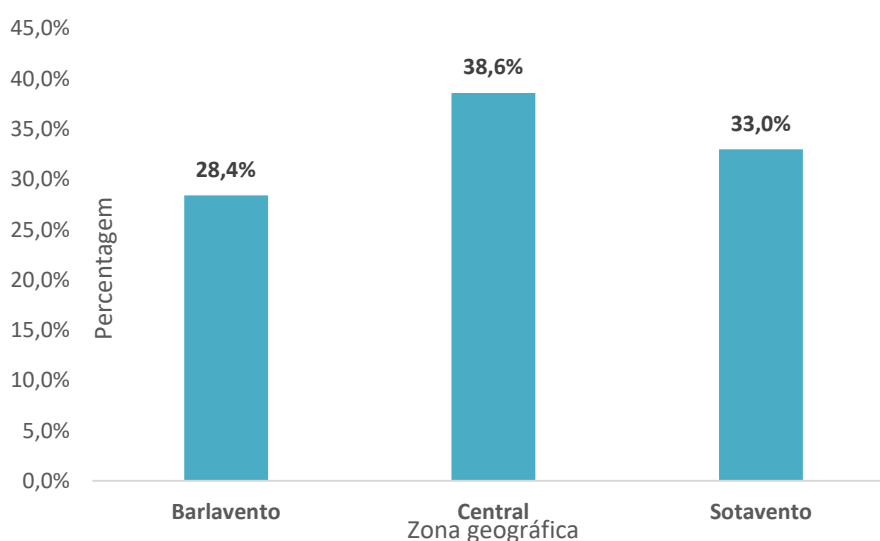
Figura 4.1.1 - Distribuição dos doentes participantes por faixa etária.

A distribuição dos participantes por género está representada na figura 4.1.2, sendo a maioria do género masculino, com 57,7% dos inquiridos, para 42,3% do género feminino.



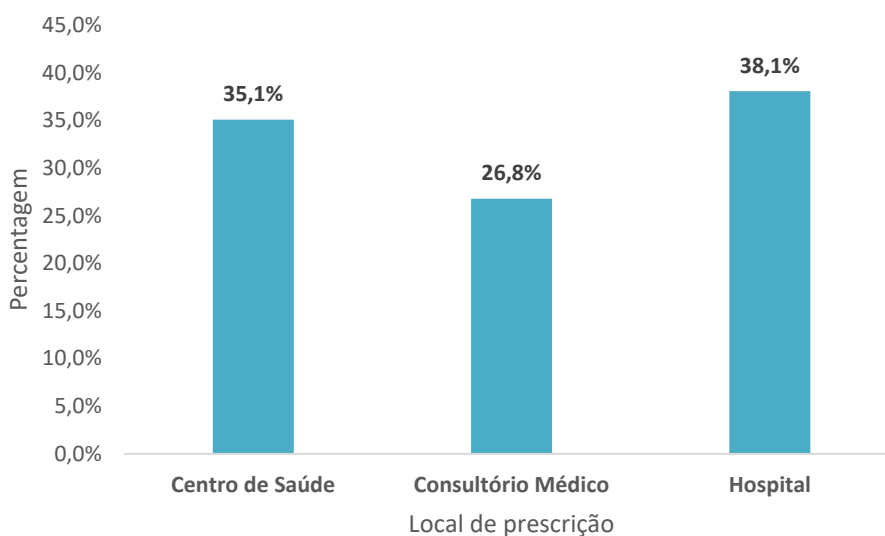
**Figura 4.1.2 - Distribuição dos doentes participantes por género.**

De forma a analisar a proveniência da prescrição médica, o distrito de Faro foi dividido em três zonas: Central, Barlavento e Sotavento Algarvio. Os resultados da recolha de dados sobre a variável podem ser observados na figura 4.1.3. A zona Central foi aquela que teve um maior número de prescrições, com 38,6%, seguido do Sotavento, com 33,0% e do Barlavento com 28,4%.



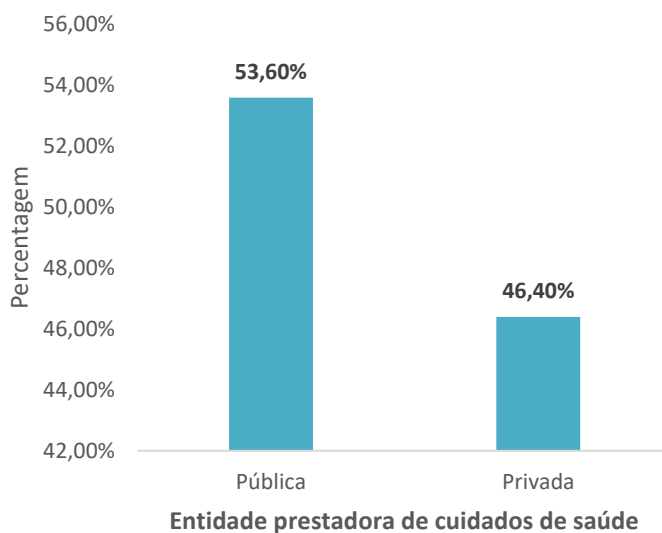
**Figura 4.1.3 - Zona geográfica de proveniência da prescrição médica.**

A análise por local de prescrição, com distinção entre Centro de Saúde, Consultório Médico ou Hospital está representada na figura 4.1.4. Os resultados estão bastante equiparados, onde a maioria das prescrições provinha do Hospital, com 38,1%, seguidas do Centro de Saúde, com 35,1% e de Consultório Médico, com 26,8%.



**Figura 4.1.4 - Local de proveniência da prescrição médica.**

Na análise por entidade prestadora de cuidados de saúde, diferenciando entre pública ou privada, foi possível verificar que, na sua maioria, com 53,6% das prescrições, estas eram provenientes do sector público. Os dados constam na figura 4.1.5.



**Figura 4.1.5 - Entidade prestadora de cuidados de saúde onde o doente realizou a consulta médica.**

A análise dos questionários relativamente à especialidade do médico prescriptor tem os resultados apresentados na figura 4.1.6. A maioria dos doentes foi consultado por um médico com a especialidade de Medicina Geral e Familiar (MGF) (49%), seguidos dos Pediatras (26,3%). As restantes especialidades têm

percentagens muito próximas, pelo que foram agrupadas. São de destacar: Otorrinolaringologia, Medicina Dentária, Oftalmologia, Dermatologia e Psiquiatria, por terem sido as mais frequentes e com percentagens muito próximas.

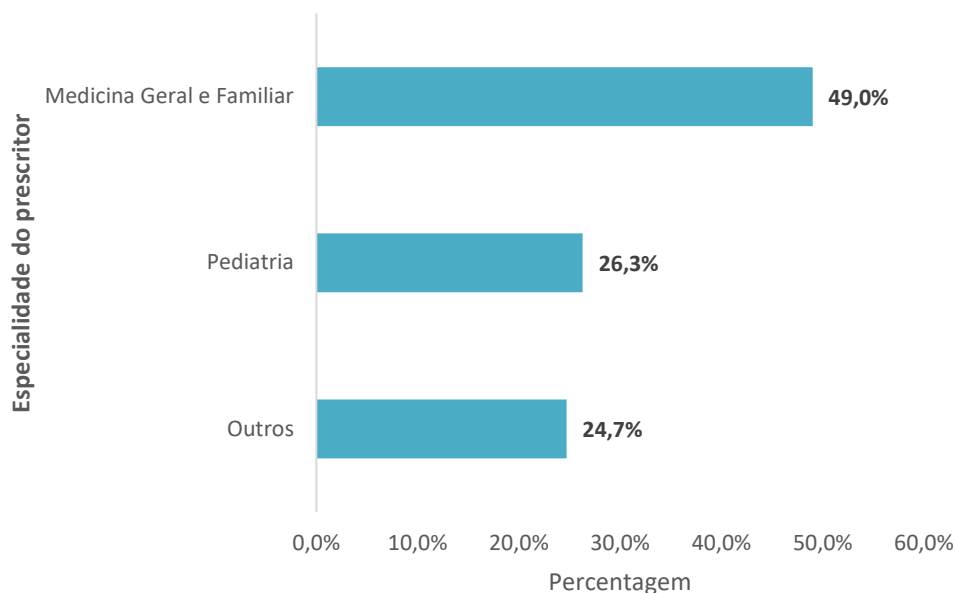


Figura 4.1.6 - Distribuição das prescrições por especialidade médica.

## 4.2. Prescrição de medicamentos

Os 194 participantes no estudo receberam uma prescrição com um número de medicamentos que variou entre um e cinco, sendo a média de medicamentos prescritos de 1,8. As 194 prescrições apresentavam um total 346 medicamentos, com 86 moléculas diferentes.

Na figura 4.2.1 é possível observar a distribuição do número de medicamentos prescritos por doente. A maioria dos doentes recebeu um medicamento (48,5%). Seguem-se os doentes com dois medicamentos (29,9%) e três medicamentos (14,9%) prescritos. A menor percentagem representa os doentes com quatro ou mais medicamentos prescritos (6,7%).

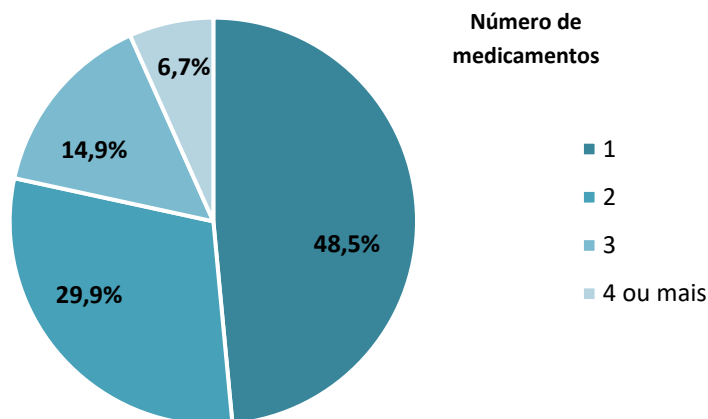


Figura 4.2.1 - Número de medicamentos prescritos por doente.

Na tabela 4.2.1 constam os resultados da análise da relação das variáveis zona geográfica, local de prescrição e entidade prestadora de cuidados de saúde relacionadas com a especialidade do médico. Os resultados têm significado estatístico.

Em todas as zonas predomina a prescrição de um médico de MGF. Contudo, verifica-se que na região do Sotavento há uma maior frequência de prescrições emitidas por médicos de MGF quando se compara com as duas outras regiões.

Relativamente ao local de prescrição, constatou-se que a especialidade de MGF foi a mais presente no Centro de Saúde (83,8%) e no Consultório Médico (30,8%). No Hospital os doentes tiveram um atendimento diferenciado, prevalecendo o atendimento pela especialidade de Pediatria (41,9%).

O atendimento tendo em conta a especialidade médica manteve-se, também, quando relacionada com a entidade prestadora de cuidados de saúde, onde as consultas de MGF tiveram maior prevalência numa entidade pública (72,1%) e no sector privado a Pediatria (37,8%).

Tabela 4.2.1 – Distribuição da especialidade do prescriptor em função da zona geográfica, local de prescrição e das características da entidade prestadora de cuidados de saúde.

	Pediatria n (%)	Especialidade Medicina Geral e Familiar n (%)	Outra n (%)	Total n (%)
<b>Zona Geográfica</b>				
<b>Barlavento</b>	13 (23,6%)	23 (41,8%)	19 (34,5%)	55 (100%)
<b>Sotavento</b>	18 (24,0%)	48 (64,0%)	9 (12,0%)	75 (100%)
<b>Central</b>	20 (31,3%)	24 (37,5%)	20 (31,3%)	64 (100%)
	$\chi^2=14,803$	$p<0,05$		
<b>Local de prescrição</b>				
<b>Centro de Saúde</b>	4 (5,9%)	57 (83,8%)	7 (10,3%)	68 (100%)
<b>Hospital</b>	31 (41,9%)	22 (29,7%)	21 (28,4%)	74 (100%)
<b>Consultório Médico</b>	16 (30,8%)	16 (30,8%)	20 (38,5%)	52 (100%)
		$\chi^2= 54,090$	$p<0,05$	
<b>Entidade prestadora de cuidados de saúde</b>				
<b>Público</b>	17 (16,3%)	75 (72,1%)	12 (11,5%)	104 (100%)
<b>Privado</b>	34 (37,8%)	20 (22,2%)	36 (40,0%)	90 (100%)
	$\chi^2=48,752$		$p<0,05$	

Na figura 4.2.2 é possível observar a distribuição dos medicamentos prescritos por ATC. Os cinco grupos mais prescritos foram os medicamentos anti-infecciosos gerais para uso sistémico (27,5%), do sistema respiratório (16,2%), do sistema nervoso (14,2%), do aparelho digestivo e metabolismo (12,7%) e do sistema músculo-esquelético (10,1%).

Dentro do grupo dos medicamentos anti-infecciosos gerais e de uso sistémico, verificou-se que, na sua maioria, pertenciam aos antibacterianos para uso sistémico, onde 42,8% dos questionários tinham prescrito um medicamento deste grupo. A distribuição da sua divisão em subgrupos está na figura 4.2.3. Pode observar-se que os mais prescritos pertencem ao grupo das penicilinas (75,9%), seguidos dos macrólidos (12%), cefalosporinas (7,2%), sulfonamidas (2,4%), tetraciclina (1,2%) e os outros antibacterianos  $\beta$ -lactâmicos (1,2%).

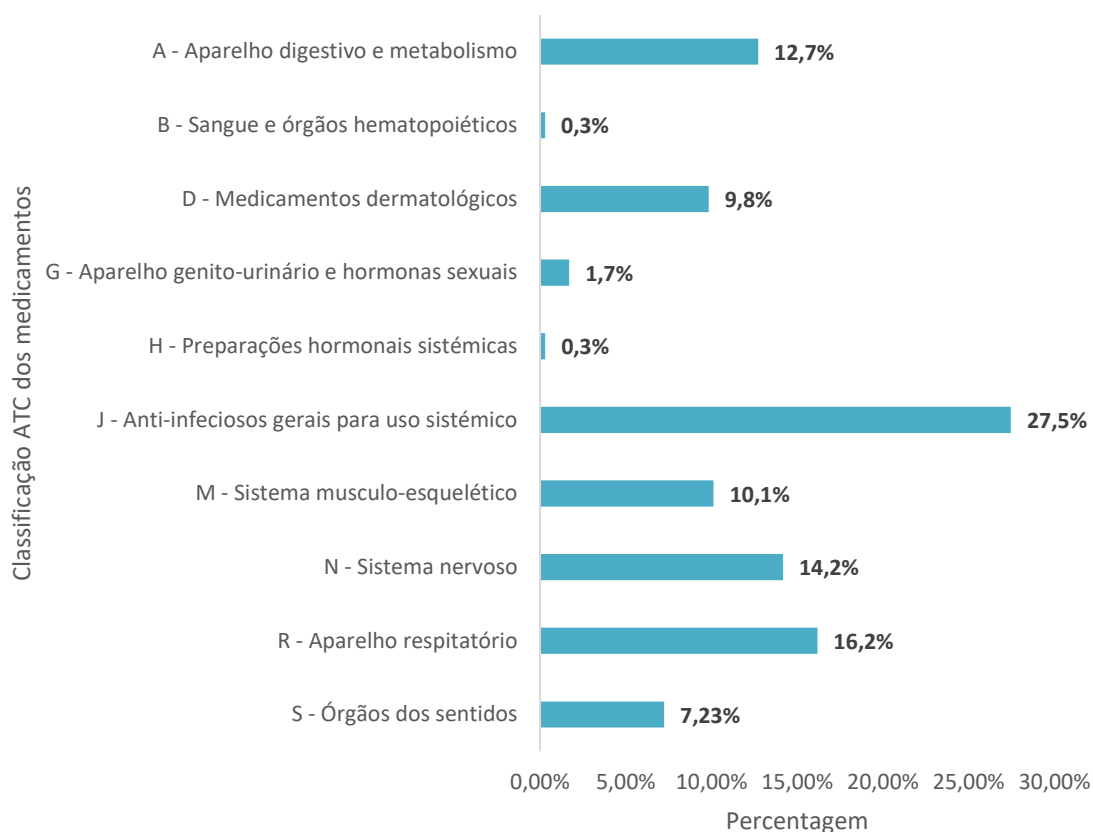


Figura 4.2.2 - Classificação ATC dos medicamentos prescritos.

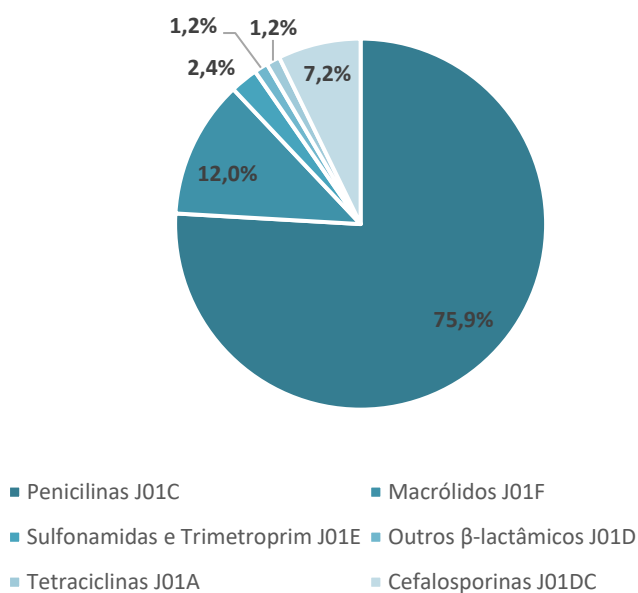
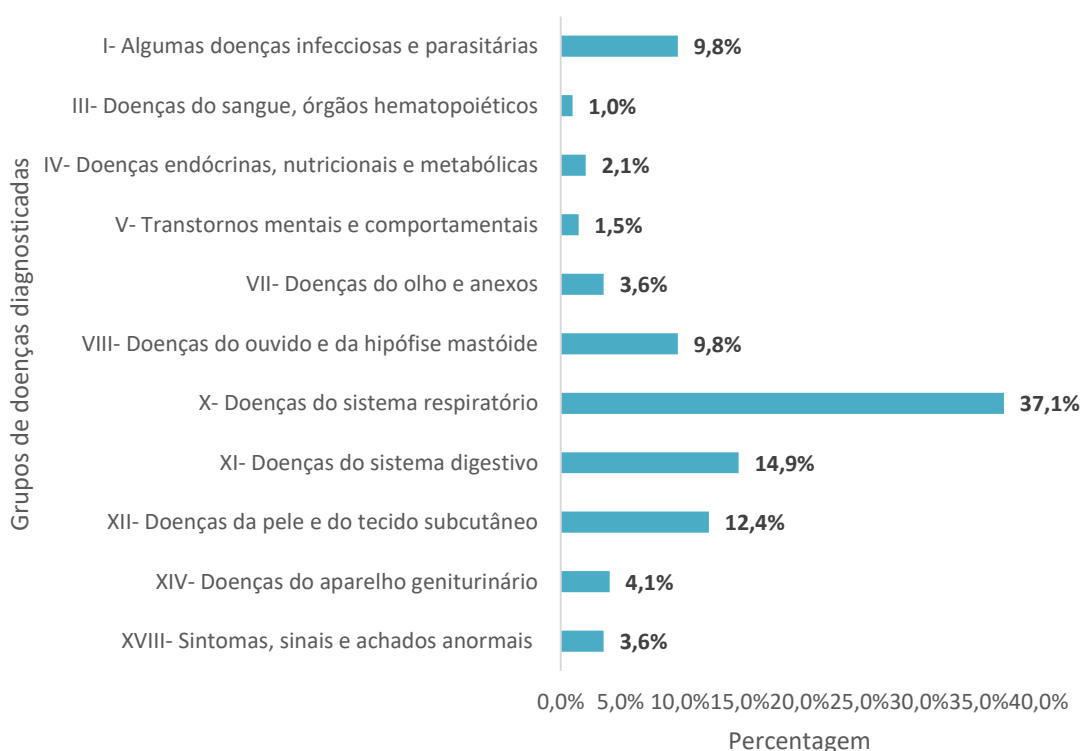


Figura 4.2.3- Distribuição da prescrição de antibacterianos de uso sistêmico por subgrupos.

As indicações terapêuticas para os medicamentos prescritos apresentam-se na figura 4.2.4. As principais causas que levaram, na sua maioria, a uma consulta médica foram as doenças do aparelho respiratório, como por exemplo, tosse, gripe, laringite e amigdalite. A percentagem neste grupo situa-se nos 37,1%. O segundo grupo de doenças que motivou uma consulta médica foram doenças da pele, com 12,4%, onde as doenças mais comuns foram dermatite alérgica ou da fralda, verrugas, calos ou prurido. Seguiram-se as doenças do aparelho digestivo, com 14,9%. Neste grupo estão enquadradas doenças como vômitos, diarreia ou obstipação.



**Figura 4.2.4 – Classificação das doenças descritas por questionário, classificadas e agrupadas por CID.**

O leque de doenças foi bastante diversificado, uma vez que em idades mais baixas as doenças manifestadas são, na sua maioria, diferentes das que uma criança ou adolescentes apresentam. Em idades mais próximas da idade adulta foi observado um quadro de prescrições mais frequente de doenças do foro psicológico e também de planeamento familiar.

### 4.3. Prescrição de medicamentos em uso *off-label*

Quando analisados todos os questionários foi possível verificar que a prevalência de prescrição em regime de uso *off-label* foi de 15,5%, como se pode observar na figura 4.3.1. Este número representa 30 prescrições médicas vindas de diferentes zonas do Algarve e de diferentes entidades prestadoras de cuidados de saúde.

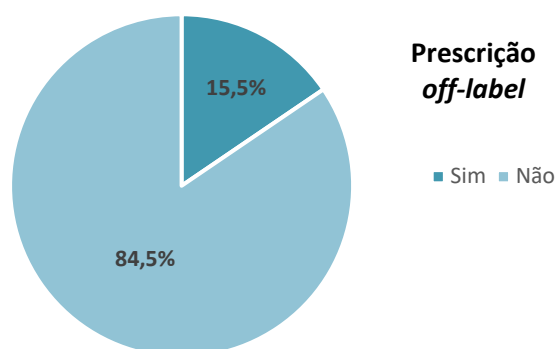
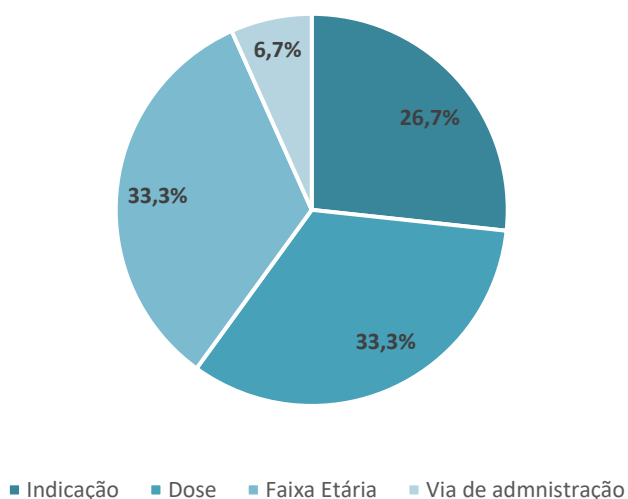


Figura 4.3.1 - Prevalência de prescrições *off-label* presentes no estudo.

### 4.4. Tipo de prescrição de medicamentos em uso *off-label*

Dos 30 casos de prescrição *off-label*, 27 doentes (90%) receberam um medicamento nestas condições e três doentes (10%) receberam um medicamento que cumpria dois tipos de uso *off-label*. Destes três últimos doentes, dois casos tinham regime de *off-label* relativamente à faixa etária e dose e um caso tinha regime de uso *off-label* relativamente à faixa etária e indicação terapêutica. Para efeitos estatísticos, foram considerados como uso *off-label* relativo à faixa etária nos dois primeiros doentes e como uso *off-label* relativo à indicação no último, por concordância com a bibliografia consultada (42).

Na figura 4.4.1 estão descritos os principais usos *off-label* obtidos após análise dos questionários. A dose e a faixa etária são os usos que maior percentagem apresentaram (33,3%), seguidos da indicação (26,7%) e, por último, via de administração (6,7%).



**Figura 4.4.1 – Tipos de uso *off-label* dos medicamentos prescritos.**

Quando analisadas as prescrições, verificou-se que os casos *off-label* estão distribuídos igualmente por género, apesar de ser mais representativo no género feminino, uma vez que os questionários neste grupo estão em menor percentagem que os do género masculino.

Relativamente à faixa etária verificou-se que nos recém-nascidos e nos adolescentes não houve a presença de nenhuma prescrição em uso *off-label*, sendo que, no grupo das crianças houve o dobro dos casos que no grupo dos lactentes. O grupo dos lactentes é menor do que o das crianças, pelo que o número de casos em uso *off-label* torna-se, também, mais representativo.

Foi possível verificar que a maioria dos usos *off-label* aconteceram em prescrições com apenas um medicamento. Todos estes resultados estão na tabela 4.4.1.

Tabela 4.4.1 – Distribuição da prescrição *off-label* em função do género, idade e número de medicamentos prescritos.

	Uso <i>off-label</i>		Total
	Sim n (%)	Não n (%)	
<b>Género</b>			
Feminino	15 (18,3%)	67 (81,7%)	82 (100%)
Masculino	15 (13,4%)	97 (86,6%)	112 (100%)
<b>Faixa Etária</b>			
Recém-nascido	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100%)
Lactente	10 (23,3%)	33 (76,7%)	43 (100%)
Criança	20 (16,0%)	105 (84,0%)	125 (100%)
Adolescente	0 (0,0%)	24 (100,0%)	24 (100%)
<b>Número de Medicamentos</b>			
1	17 (18,1%)	77 (81,9%)	94 (100%)
2	4 (6,9%)	54 (93,1%)	58 (100%)
3	7 (24,1%)	22 (75,9%)	29 (100%)
4 ou mais	2 (15,4%)	11 (84,6%)	13 (100%)

Na tabela 4.4.2 é possível observar a distribuição do tipo de uso *off-label* em função da zona e local de origem da prescrição médica, da entidade prestadora de cuidados de saúde e especialidade do médico.

No Barlavento prevaleceu o uso *off-label* faixa etária (37,5%), no Sotavento o uso *off-label* indicação e dose tiveram o mesmo destaque (37,5%) e na zona Central prevaleceu o uso *off-label* faixa etária (50%).

No Centro de Saúde os tipos de uso *off-label* ficaram igualmente divididos entre dose e faixa etária (50%). No Hospital houve a presença de todos os tipos de uso *off-label* em estudo, sendo que a dose e faixa etária foram, também, os mais prescritos (37,5%). No consultório médico prevaleceu o uso *off-label* indicação como o mais prescrito (62,5%), havendo a presença de todos os tipos de uso em estudo.

A prescrição em uso *off-label* é superior no sector privado, destacando-se no tipo de uso indicação terapêutica (43,8%). No sector público o tipo de uso que mais levou à prescrição *off-label* foi a dose prescrita (50%).

Tabela 4.4.2 - Relação do tipo de uso *off-label* com a zona geográfica, local de prescrição, entidade prestadora de cuidados de saúde e especialidade do médico.

	Tipo de uso <i>off-label</i>				
	Indicação n (%)	Dose n (%)	Via de administração n (%)	Faixa etária n (%)	Total n (%)
<b>Zona geográfica</b>					
Barlavento	2 (25,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)
Sotavento	6 (37,5%)	6 (37,5%)	0 (0,0%)	4 (25,0%)	16 (100%)
Central	0 (0,0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	6 (100%)
<b>Local de prescrição</b>					
Centro de Saúde	0 (0,0%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)	6 (100%)
Hospital	3 (18,8%)	6 (37,5%)	1 (6,3%)	6 (37,5%)	16 (100%)
Consultório Médico	5 (62,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)
<b>Entidade prestadora de cuidados de saúde</b>					
Pública	1 (7,1%)	7 (50,0%)	0 (0,0%)	6 (42,9%)	14 (100%)
Privada	7 (43,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	4 (25,0%)	16 (100%)
<b>Especialidade</b>					
Pediatria	5 (55,6%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	9 (100%)
Medicina Geral e Familiar	1 (8,3%)	6 (50,0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	12 (100%)
Outra	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	5 (55,6%)	9 (100%)

Na análise ao tipo de uso *off-label* quando relacionado com a especialidade, os Pediatras têm como principal uso a indicação terapêutica (55,6%). Na especialidade de MGF destaca-se o uso dose (50%). Quando se analisaram as restantes especialidades agrupadas, o tipo de uso *off-label* mais frequente foi a faixa etária (55,6%).

Na tabela 4.4.3 é possível observar os principais tipos de uso *off-label* distribuídos por faixa etária.

É importante salientar que nenhum dos casos *off-label* teve como motivação a alteração da frequência de administração.

Tabela 4.4.3 – Relação da prescrição de medicamentos *off-label* por faixa etária.

Faixa etária	População pediátrica estudada n (%)	Principal uso <i>off-label</i> n (%)
<b>Recém-nascidos</b> (0 aos 27 dias)	2 (1,0%)	0 (0,0%)
<b>Lactentes</b> (28 dias – 23 meses)	42 (22,2%)	Faixa etária 5 (50,0%) Dose 4 (40,0%) Via de administração 1 (10,0%)
<b>Crianças</b> (2 – 11 anos)	125 (64,4%)	Indicação 8 (40,0%) Dose 6 (30,0%) Faixa etária 5 (25,0%) Via de administração 1 (5,0%)
<b>Adolescentes</b> (12 – 18 anos)	24 (12,4%)	0 (0,0%)

Os medicamentos que levaram à prescrição em uso *off-label* no grupo dos lactentes tiveram como tipo de uso maioritário a faixa etária (50,0%), seguido da dose (40,0%) e da via de administração (10,0%). No grupo das crianças o destaque vai para a indicação (40,0%), seguido da dose (30,0%), faixa etária (25,0%) e por último a via de administração (5,0%).

Uma vez classificadas as doenças segundo a CID e relacionadas com a prevalência da prescrição *off-label* por doença, os resultados são os que constam na tabela 4.4.4.

Quando se considera o total de prescrições com medicamentos em uso *off-label*, o grupo de doenças classificadas pelo CID que mais frequentemente motivaram uma prescrição *off-label* são referentes ao aparelho respiratório seguidos do aparelho digestivo. As doenças do ouvido, doenças da pele e doenças do aparelho geniturinário são as que se seguem como as que mais motivaram a prescrição em uso *off-label*.

Tabela 4.4.4 – Distribuição dos tipos de uso *off-label* em função das doenças.

Classificação CID doenças	Indicação n (%)	Faixa etária n (%)	Dose n (%)	Via de administração n (%)	Total n (%)
<b>III – Doenças do Sangue</b>	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
<b>V – Transtornos mentais</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
<b>VII – Doenças do olho e anexos</b>	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
<b>X – Doenças do ouvido</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)	0 (0,0%)	3 (100%)
<b>X – Doenças do sistema respiratório</b>	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	0 (0,0%)	9 (100%)
<b>XI – Doenças do aparelho digestivo</b>	6 (54,5%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	11 (100%)
<b>XII – Doenças da pele</b>	0 (0,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
<b>XIV – Doenças do aparelho geniturinário</b>	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
<b>Total</b>	8 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	2 (100%)	30 (100%)

Na figura 4.4.2 é possível observar a análise por grupos ATC dos medicamentos prescritos em *off-label*. Tendo em conta o número total de medicamentos prescritos em *off-label* neste regime, a maioria pertencia ao grupo dos anti-infecciosos de uso sistémico (40%) e aos medicamentos do sistema respiratório (20%). Seguem-se os medicamentos do aparelho digestivo e metabolismo (10%) e medicamentos dermatológicos (10%). Por último e com igual percentagem temos os medicamentos do sistema nervoso (3,3%), sangue e órgãos hematopoiéticos (3,3%), preparados hormonais sistémico (3,3%) e sistema músculo-esquelético (3,3%).

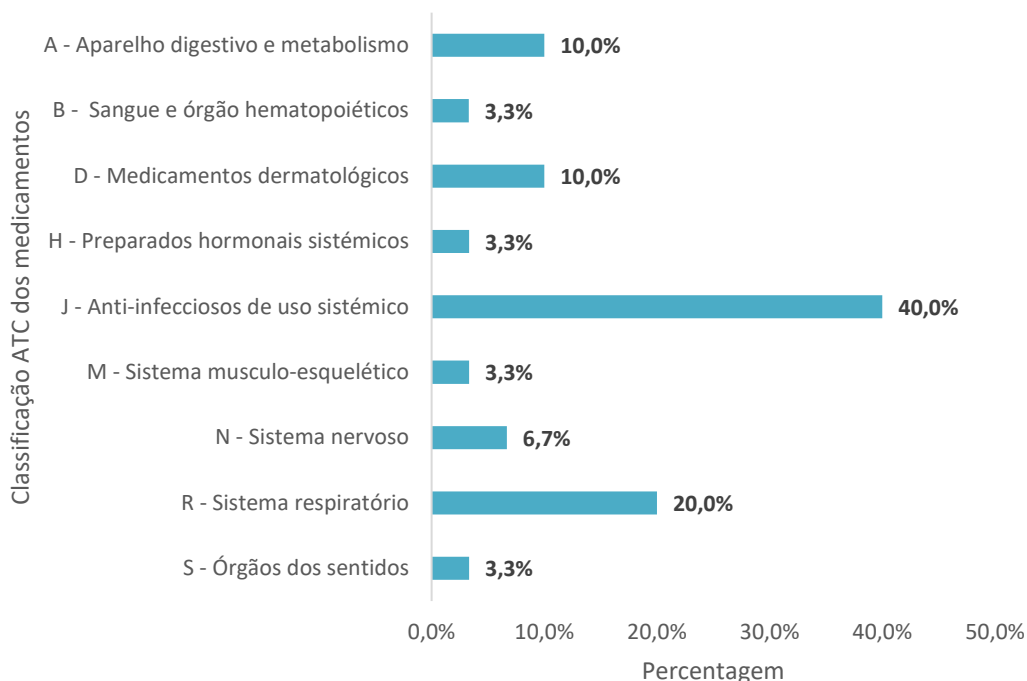


Figura 4.4.2 – Grupos ATC dos medicamentos prescritos em *off-label*.

Das 86 moléculas prescritas, 18 (20,9%) representam as usadas em regime *off-label*. Os medicamentos mais frequentemente prescritos neste regime foram amoxicilina + ácido clavulânico, amoxicilina, domperidona, azitromicina, fluticasona e levocetirizina (tabela 4.4.5).

Tabela 4.4.5 – Distribuição dos seis medicamentos mais prescritos em função do tipo de uso *off-label*.

Medicamento	Nº total de vezes que foi prescrito	Tipo de uso de <i>off-label</i>			
		Indicação n (%)	Faixa etária n (%)	Dose n (%)	Via de administração n (%)
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	38	6 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Amoxicilina	22	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)	0 (0,0%)
Domperidona	4	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Azitromicina	8	1 (50%)	0 (0,0%)	1 (50%)	0 (0,0%)
Fluticasona	5	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Levocetirizina	2	0 (0,0%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Na tabela 4.4.6 estão especificadas as situações que mais frequentemente justificaram a prescrição em regime *off-label*, para os seis medicamentos referidos na tabela 4.4.5.

**Tabela 4.4.6 - Situações que justificaram a prescrição em uso *off-label* para os seis medicamentos mais prescritos neste regime.**

Medicamento		Tipo de <i>off-label</i> Situação
<b>Amoxicilina + Ácido Clavulânico</b>	Indicação	Clavamox ES® não está indicado na infeção dentária
		Clavamox ES® não está indicado na infeção urinária
<b>Amoxicilina</b>	Dose	Dose máxima diária de 60 mg/kg/dia, ultrapassada em todos os casos
<b>Domperidona</b>	Indicação	Cinet® não está indicado para diarreia
	Faixa etária	Motilium® recomendado em idade igual ou superior a 12 anos – prescrito a doente de 2 anos
<b>Azitromicina</b>	Indicação	Zhitromax® não está indicado na gastroenterite
	Dose	Azitromicina Mylan® para 10 Kg a dose a administrar são 100mg diários (2,5ml) – prescritos 3,3 ml
<b>Fluticasona</b>	Faixa etária	Fluticasona Nasofan® recomendado em idade igual ou superior a 12 anos – prescrito a doente de 1 ano e 8 meses
<b>Levocetirizina</b>	Faixa etária	Xyzal ® recomendado em idade igual ou superior a 2 anos – prescrito a doente de 1 ano e 7 meses

Para a elaboração da tabela 4.4.6 foram consultados os RCM e/ou Formulário Nacional de Medicamentos. Em todos os casos referidos como dose incorreta a dose máxima diária foi ultrapassada e em todos os casos referidos como faixa etária a idade é inferior ao referido como recomendada.

## 5. Discussão

A prescrição *off-label* dos medicamentos detetadas nos questionários dos doentes participantes no estudo e os seus diferentes tipos foi identificada por consulta da informação do RCM e/ou Formulário Nacional de Medicamentos quando a primeira não estava disponível. Para a classificação deste tipo de uso considerou-se a indicação terapêutica, idade, dose, frequência e via de administração. Nos casos em que houve mais do que um tipo de uso *off-label* para o mesmo medicamento (10%) considerou-se apenas a informação para dose ou faixa etária, de acordo com a bibliografia consultada, o que pode ter influenciado os resultados, originando valores ligeiramente inferiores aos de outros estudos nas variáveis mencionadas (42).

A amostra selecionada para a realização deste estudo foi uma amostra de conveniência, não sendo possível extrapolar os resultados para a população em geral. No entanto, houve a preocupação de assegurar a seleção de farmácias em todos os concelhos do Algarve, de forma a conseguir informação sobre prescrições de todos os concelhos desta região. Apenas no concelho de Monchique não foi possível obter dados.

A maioria das prescrições provinha da zona central, o que pode estar explicado por ser a zona onde se localiza a capital de distrito e área onde há mais hospitais e clínicas. Este facto justifica que o Hospital seja o local de prescrição que maior percentagem apresentou.

A entidade prestadora de cuidados de saúde de natureza pública foi a que obteve uma maior percentagem de prescrições. É de referir que os Hospitais públicos só estão localizados na zona Central e no Barlavento, pelo que todos os doentes do Sotavento tiveram de se deslocar para ter este tipo de atendimento.

As duas especialidades médicas que tiveram uma maior percentagem de prescrições foram MGF e Pediatria. Os estudos consultados são todos realizados em hospitais e cingidos a um determinado serviço ou realizados

unicamente em consultório médico, pelo que não é possível fazer uma comparação direta. No entanto, foi possível verificar que todos os estudos que relacionam o uso *off-label* com uma especialidade médica, afirmam que acontece muitas vezes de forma involuntária, porque alguns médicos não estão familiarizados com o tema ou por falta de acesso à informação completa sobre o medicamento que pretendem prescrever. A especialidade de Pediatria aparece sempre em destaque, uma vez que é a especialidade que trabalha diretamente nesta faixa etária (64,65).

Nas entidades prestadoras de cuidados de saúde pública foram obtidas mais prescrições de médicos de MGF e nas entidades privadas mais prescrições de médicos Pediatras. Não foi possível comparar estes resultados com nenhum estudo.

Na análise ao número de medicamentos da prescrição médica foi possível constatar que 48,5% tinham apenas um medicamento prescrito. A média de medicamentos por doente foi de 1,8, o que reflete a tendência de prescrição nos outros estudos consultados (42,66). Apesar de haver bibliografia concordante, há publicações com um número mais elevado de medicamentos prescritos. O número mais elevado encontrado durante as pesquisas bibliográficas apresentava uma média de sete medicamentos (46). É de salientar que este estudo é proveniente de meio hospitalar e a gravidade da doença influencia o número de medicamentos prescritos.

Na população estudada foi possível observar uma prevalência de 15,5% de prescrição *off-label*. A percentagem obtida é semelhante ao encontrado num estudo realizado na Holanda, com resultados de uso *off-label* de 18%, na Croácia com uma percentagem de uso *off-label* de 13,3% e no Canadá com 11% deste tipo de uso de medicamentos (4,67,68). Os restantes estudos consultados sobre a mesma temática apresentaram percentagens de prescrição superiores à obtida neste estudo, com 27,9%, 28,1%, 37,4%, 39% e 34% (42,69–72). É importante salientar que todos os estudos mencionados têm amostras maiores e são realizados em ambiente hospitalar. Dois estudos realizados unicamente com prescrições provenientes de Consultório Médico obtiveram um total de uso *off-label* de 42,4% e 29% do total de prescrições (43,73).

Uma investigação realizada em cinco países europeus obteve taxas de prescrição *off-label* e de medicamentos não licenciados bastante elevadas, onde cerca de 67% dos doentes participantes no estudo receberam a prescrição de um medicamento numa destas condições. Esta investigação alertou para a importância deste tema, pois as populações mais jovens são colocadas em risco pela exposição a medicamentos que não foram estudados para as faixas etárias em questão (74).

A comparação entre estudos é sempre difícil e complexa. Isto acontece, em primeiro lugar, porque a recolha de dados é feita maioritariamente em meio hospitalar, o que leva a um padrão de prescrição diferente. Nos casos em que a prescrição tem proveniência de um Consultório Médico o estudo não estabelece comparação com resultados de um Hospital ou Centro de Saúde. Em segundo lugar, porque as metodologias adotadas para efetuar os estudos e classificar este tipo de prescrição são muito díspares (66). Outro facto importante é o serviço onde é feita a recolha dos dados pois, dependendo do tipo de unidade, o tipo de prescrição também vai variar. Quanto maior for a gravidade do problema de saúde, maior será também o número de medicamentos prescritos, devido à complexidade do tratamento (24).

Das 86 moléculas prescritas, 20,9% foram utilizadas em regime *off-label*. Em Portugal, o estudo realizado numa unidade de urgência pediátrica obteve 32,2% de moléculas prescritas em regime de *off-label* (42).

Foi possível verificar que independentemente do local de prescrição, Centro de Saúde, Hospital ou Consultório Médico, foram detetados em todos eles casos de uso *off-label*, sendo a dose e a faixa etária os tipos de uso mais prevalentes nos dois primeiros casos e a indicação no último. Não foi possível estabelecer comparação com algum outro estudo sobre esta variável.

A prescrição em uso *off-label* foi superior nas entidades de saúde privadas, o que pode demonstrar um tipo de prática médica diferente das entidades públicas. O tipo de protocolo aplicado pode ser mais liberal, deixando ao médico a decisão do risco-benefício da sua prescrição. Esta diferença na prevalência de uso *off-label* pode ser justificada do ponto de vista da

responsabilidade civil, visto que será diferente a responsabilidade médica consoante o seu tipo de vínculo contratual a uma entidade pública ou privada. Do ponto de vista do doente, se este for lesado com este tipo de tratamento numa entidade pública de saúde é aplicado ao médico o Regime de Responsabilidade Civil Extracontratual do Estado e Demais Entidades Públicas (Lei n.º 31/2008, de 17 de Julho), podendo o médico ser punido por factos ilícitos (75). Podem ser feitas outras ações legais contra o procedimento do médico, ativando outros processos disciplinares.

Para os médicos vinculados a uma entidade de saúde privada, com contrato individual de trabalho, a responsabilidade disciplinar é a que está considerada nos diplomas específicos do Direito do Trabalho, o que numa primeira fase tem menor peso na abordagem deste tipo de terapêutica (76).

Dos 194 participantes, a maioria situava-se na faixa etária dos lactentes e crianças, o que pode também ter influenciado os resultados. A distribuição das prescrições por faixa etária foi bastante diferente por grupo. As percentagens obtidas nos grupos crianças e lactentes foram 64,4% e 22,2%, respetivamente. Foi, também, nestes grupos onde se verificou a presença de medicamentos em *off-label*. Nos lactentes houve uma taxa de 23,3% e nas crianças de 16%. Os resultados são semelhantes a outros artigos que concluíram que quanto mais nova é a criança, maior a probabilidade de os medicamentos serem prescritos em uso *off-label* (10,13,45,67).

Verificou-se em diferentes estudos que está descrita a ocorrência de casos de uso *off-label* de medicamentos no grupo dos adolescentes (10,13,45,67). Neste estudo tal não se verifica, sendo que este facto pode ser justificado porque o padrão de prescrição foi muito direcionado para a contração e doenças do foro psicológico, tendo o grupo representado apenas por 12,4% dos inquiridos, pelo que a probabilidade de ocorrência de uso *off-label* é mais reduzida. Alguns estudos referem que, sendo uma faixa etária mais próxima da adulta, a prescrição de medicamentos *off-label* é menos frequente porque o acesso a medicamentos autorizados é maior, o que torna este grupo pouco representativo em número de casos *off-label* (10,77).

No grupo dos recém-nascidos, com 1% da população do estudo, não se verificou, igualmente, nenhum caso deste tipo de prescrição. O tratamento em crianças com idade inferior a 2 anos é dificultado pela falta de evidência científica, pela falta de dados sobre segurança e eficácia de medicamentos nessa população. Por este facto muitos médicos preferem optar por vigiar a evolução e prescrever um medicamento seguro ao invés de colocar o doente em risco (10,13,77). Os casos analisados neste estudo sobre esta faixa etária, representaram unicamente tratamentos profiláticos.

De todos os grupos ATC, nove registam uso de medicamentos em uso *off-label*. No grupo onde foi possível detetar o maior número de casos foi nos medicamentos anti-infecciosos de uso sistémico e do aparelho respiratório, o que coincide, também, com os medicamentos mais prescritos. Os resultados obtidos neste estudo em relação aos grupos ATC mais prescritos são semelhantes aos obtidos num estudo realizado em consultório médico (31,43).

O medicamento mais prescrito no estudo foi o paracetamol, que não verificou nenhum caso de uso *off-label*. Em segundo lugar, o medicamento mais prescrito foi a amoxicilina + ácido clavulânico, que teve seis casos de uso *off-label*. Também a amoxicilina isolada, quarto medicamento mais prescrito, teve três casos de uso *off-label*. No primeiro medicamento o tipo de uso foi a indicação, no segundo foi a dose. A justificação para este facto poderá ser a tentativa de resultados com antibióticos que funcionam noutras faixas etárias ou à falta de resposta a tratamentos anteriores. Em todos os casos relacionados com a dose, foi ultrapassada a dose máxima diária, havendo um doente em que a dose duplicou o máximo recomendado/Kg/dia. Os resultados são concordantes com outros estudos sobre o tema, que sugerem que o uso *off-label* de antibióticos em Pediatria ocorre em dosagens ou indicações fora da AIM e RCM, influenciado pela gravidade da situação (23,78).

Alguns estudos e bibliografia sobre a prática médica referem que uma prescrição fora da indicação para a qual o medicamento está aprovado reflete uma medicina defensiva ou excessiva, onde há a necessidade de aplicar um tratamento apesar da incerteza da situação, onde o médico acha um excesso e os pais uma necessidade (42,79). Este estudo mostrou que o que motivou a

ocorrência de uso *off-label* nos antibióticos foi uma adequação de um tratamento que é conhecido e resulta noutras faixas etárias, nomeadamente adolescentes e adultos, que apesar de não aparecer descrito no AIM ou RCM o médico prescreveu. Em alguns casos não foi possível encontrar uma justificação, possivelmente uma alergia a outro antibiótico mais adequado ou resistência ao mesmo.

Os medicamentos do aparelho digestivo aparecem, também, em destaque nos resultados deste estudo. A molécula mais prescrita dentro deste grupo em uso *off-label* é a domperidona, com o tipo de uso *off-label* indicação e faixa etária. Para além de não ter sido estudada numa população abaixo dos 12 anos de idade, durante o período de realização do estudo, foi lançado um alerta que chegou a todas as farmácias que reforçava a importância de utilizar, apenas quando necessário, numa dose adequada e apenas durante o período sintomático da doença, uma vez que está comprovado um elevado risco cardiovascular da sua utilização (80). Os medicamentos do aparelho digestivo e concretamente a domperidona aparece referenciada noutros estudos como utilizada em *off-label* em Pediatria (23,80,81).

O aparelho respiratório também revelou uma percentagem elevada de casos *off-label*. Este grupo de medicamentos aparece mencionado em diferentes estudos como um dos grupos com maior necessidade de investigação pela evidente falta de medicamentos aprovados na população pediátrica, nomeadamente antiasmáticos e broncodilatadores (10,23,66,82).

Um estudo realizado na Holanda refere que um dos maiores problemas de medicamentos para doenças do aparelho respiratório em crianças é que as formulações não estão adaptadas para a sua administração correta. Este estudo provou que 70% dos medicamentos para doenças do aparelho respiratório não são autorizados em crianças, tendo, na sua maioria, apenas indicação para algumas faixas etárias ou peso (83).

O salbutamol é dos medicamentos que mais frequentemente é prescrito em regime *off-label* com o tipo de uso indicação e faixa etária (20,24,83,84). O Salbutamol está indicado para o controlo de rotina do broncospasmo crónico que

não responde à terapêutica convencional e ao tratamento agudo da asma grave (85). No nosso estudo a indicação como tipo de uso *off-label* não levantou dúvidas, no entanto, o tipo de uso *off-label* faixa etária foi motivo de uma pesquisa mais aprofundada. O RCM do medicamento não indica a idade a partir da qual seja recomendado, apenas alerta para uma variabilidade na eficácia consoante a idade, pelo que não se considerou como um caso de uso *off-label* no nosso estudo. Neste estudo, os medicamentos que foram prescritos em *off-label* deste grupo terapêutico foram a Fluticasona + Vilanterol e a Fluticasona isolada, os dois com o tipo de uso faixa etária.

Os tipos de uso *off-label* obtidos neste estudo apresentaram frequências muito próximas, destacando-se como principal tipo de uso a dose e a faixa etária com a mesma percentagem (33,3%). Segue-se o uso indicação (26,7%) e, por último, a via de administração (6,7%). A maioria dos estudos apresenta resultados no sentido em que a dose é o principal tipo de uso *off-label* deste tipo de prescrição, facto concordante com os resultados obtidos, quer em ambiente hospitalar quer em consultório médico. (43,74,86,87). Estes resultados são sempre influenciados com o tipo de classificação que os investigadores usam e se consideram vários tipos de uso *off-label* ou apenas a indicação, o que condiciona os resultados e possíveis comparações.

Neste estudo não se verificou nenhum uso *off-label* por alteração da frequência de administração. Este tipo de uso acontece mais frequentemente no início de vida dos doentes (72). As faixas etárias onde é mais frequente ocorrer totalizou 23,2% dos inquiridos, o que pode ter influenciado a inexistência de casos. Também porque situações mais graves em início de vida obrigam a um internamento, pelo que não será possível avaliar as variáveis em estudo (72).

Em 32 estudos realizados em 16 Estados-Membro da UE em populações pediátricas em ambiente hospitalar verificou-se que o uso *off-label* de medicamentos variou entre 13 e 69%. Em 40 estudos realizados em 12 Estados-Membro, em regime de ambulatório, o intervalo varia com uma taxa de *off-label* de 2 a 100%. As taxas de utilização variam não apenas entre países como também dentro do próprio país, dependendo da metodologia utilizada e do tipo de população estudada. Este facto reflete que a introdução da regulamentação

em Pediatria não tem reduzido a prevalência de uso *off-label* pretendida, apesar das melhorias verificadas nos últimos anos (37,88).

É importante salientar que alguns RCM não estavam disponíveis para consulta de forma a excluir ou não a hipótese de uso *off-label*, pelo que foi necessário recorrer a mais do que uma fonte de informação, tal como o Formulário Nacional de Medicamentos. O que acontece em muitos casos é a falta de informação completa e de fácil e rápido acesso, o que pode deixar o prescritor com a decisão de aplicar ou não o tratamento mesmo sem evidência científica (67,89).

Um outro facto que foi possível verificar durante o estudo é que dependendo da marca comercial ou laboratório genérico, a mesma molécula pode ter indicações ou intervalos de dose diferentes. Este facto reforça a importância de uniformização de informação, pois pode levar a erros de prescrição mesmo de forma inconsciente.

Não se encontraram dados publicados sobre este tema a nível da Farmácia Comunitária, pelo que não é possível estabelecer uma comparação de resultados adequada. A amostra é pequena, apenas de um distrito do país, mas comprovou que o uso *off-label* está presente não só no internamento hospitalar e motivado por situações mais graves, como também em situações de consulta que não motivam um internamento. O estudo abrangeu diferentes tipos de doenças e diferentes faixas etárias, tanto em entidades prestadoras de cuidados de saúde públicas como privadas, tendo, portanto, alguma diversidade. Os dados apresentados correspondem apenas a tendências. Como referido anteriormente, o facto de se trabalhar com um número reduzido de prescrições não permitiu encontrar um número maior de medicamentos em uso *off-label* e por isso não foi possível a inferência estatística.

O acesso à informação completa sobre o diagnóstico e contexto da doença não foi possível, pelo que os resultados devem ser interpretados com precaução, uma vez que podem sugerir injustamente prescrições incorretas.

O objetivo deste estudo não foi determinar as causas que motivaram o uso *off-label* de medicamentos, as alternativas terapêuticas em cada caso

identificado ou avaliar o conhecimento dos médicos sobre o tema, podendo ser pontos a analisar e investigar futuramente.

É fundamental estabelecer normas de orientação sobre a prescrição em Pediatria, que evidenciem o benefício-risco deste tipo de prescrição e evite erros (21). Também é importante informar os doentes sempre que for aplicado este tipo de prescrição (32).

O desenvolvimento de medicamentos adequados à Pediatria enfrenta desafios de ordem ética, científica e regulamentar. A reduzida dimensão do mercado, onde a maioria da população pediátrica é uma população saudável, torna o desenvolvimento de medicamentos neste grupo menos aliciante para a indústria farmacêutica (20,27,35,37).

Nos últimos anos tem sido feito um reforço nas medidas regulamentares na Europa e pelo mundo, de forma a controlar este tipo de prescrição e desmotivar o seu uso sem fundamento. Estas normas também têm como objetivo incentivar a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos autorizados para Pediatria, efetivos e sem riscos (20,27,35,37).

## 6. Conclusão

O uso *off-label* de medicamentos sendo uma prática legal e muitas vezes apropriada e sem riscos para a criança, deve ser baseado na evidência científica ou experiência médica. Este estudo permitiu concluir que a prescrição em regime *off-label* é uma prática comum na população pediátrica na região do Algarve.

Apesar das limitações metodológicas, foi possível caracterizar a amostra em estudo quanto às suas características sociodemográficas e o prescritor em relação às suas características socioprofissionais. O estudo realizado permite-nos fazer uma reflexão sobre o tema na população estudada, onde é importante diferenciar o uso *off-label* fundamentado do erro médico.

Podem salientar-se os seguintes resultados:

- A taxa de prescrição *off-label* obtida foi baixa em comparação com a média europeia;
- Os médicos mais solicitados para consulta médica deste grupo etário são o Pediatra e o médico de MGF;
- Há uma elevada taxa de prescrição em uso *off-label* de antibióticos;
- Os tipos de uso *off-label* que mais motivaram esta prescrição foram a dose prescrita e a faixa etária onde foi aplicada;
- O uso *off-label* de medicamentos verificou-se apenas no grupo dos lactentes e crianças;
- O aparelho respiratório teve casos de uso *off-label* neste estudo, semelhante à maioria dos estudos realizados sobre o tema. Este grupo de terapêutico tem uma evidente falta de medicamentos aprovados na população pediátrica.

Seria importante verificar se este tipo de prática médica é consciente, informada e realizada com o consentimento dos doentes.

O conhecimento produzido por este estudo pode servir de base a futuras investigações sobre o tema e alerta para a importância de campanhas para a promoção de um uso *off-label* de medicamentos seguro junto dos médicos.

## 7. Bibliografia

1. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins L V., Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: Consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544–8.
2. O'Malley P. What does off-label prescribing really mean? *Arch Intern Med.* 2012;172:759–60.
3. Barbosa C, Matos MF. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. *Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário.* 2016;5(3):157.
4. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781–8.
5. Vaz Carneiro A, Costa J. Off-label prescription: Practice and problems. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(9):681–6.
6. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021–6.
7. EFPIA. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [Internet]. Development of medicines: Explore the process of medicine development. [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/>
8. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Ciclo de vida de um medicamento. [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 3]. Available from: <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/AF66074E-75A5-4A1A-A87F-0CC40E22D583/0/SaibaMaisSobre2.pdf>
9. Ponciano F. Preparação do processo de Autorização de Introdução no Mercado. [Dissertação] Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2013.
10. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label-gebrauch von arzneimitteln im kindes- und jugendalter: Eine verordnungsanalyse für Deutschland. *Dtsch Arztebl.* 2009;106(3):25–31.
11. Benedetti MS, Whomsley R, Canning M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly. *Drug Discov Today.* 2007;12(15–16):599–610.
12. S Y, Je A. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 3rd ed. WB Saunders, editor. Philadelphia; 2005.
13. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Arch Pediatr.* 2009;16(9):1252–60.
14. von Hippel E, DeMonaco H, de Jong JPJ. Market failure in the diffusion of

- cliniandevolved innovations: The case of off-label drug discoveries. *Sci Public Policy*. 2017;44(1):121–31.
15. Kesselheim AS. Off-label drug use and promotion: Balancing public health goals and commercial speech. *Am J Law Med*. 2011;37(2–3):225–57.
  16. Ghinea N. An empirical and normative critique of “ off - label ” prescribing as a category of medicines use. [Dissertação] University of New South Wales; 2017.
  17. Claverie H. Drug Prescribing FDA Approval Process : *IG Living*. 2016;28–31.
  18. Aagaard L. Off-Label and Unlicensed Prescribing of Medicines in Paediatric Populations: Occurrence and Safety Aspects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(4):215–8.
  19. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):498–501.
  20. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Miller JL, Johnson P, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. 2019;111(8):776–83.
  21. Gore R, Chugh PK, Tripathi CD, Lhamo Y, Gautam S. Pediatric Off-Label and Unlicensed Drug Use and Its Implications. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(1).
  22. Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr*. 2007;166(6):527–32.
  23. Hoon D, Taylor MT, Kapadia P, Gerhard T, Strom BL, Horton DB. Trends in off-label drug use in ambulatory settings: 2006–2015. *Pediatrics*. 2019;144(4):2006–15.
  24. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552–8.
  25. Jenkins KJ, Beekman RH, Vitale MG, Hennrikus WL. Off-label use of medical devices in children. *Pediatrics*. 2017;139(1).
  26. Venitz J, Sittner W. *Appropriate Dose Selection — How to Optimize Clinical Drug Development*. Springer; 2007. 216 p.
  27. Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: Approaches for improving performance. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2(6):609–17.
  28. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1113–8.
  29. Pita JR. Para uma história da publicidade farmacêutica em Portugal. In:

- INFARMED 15 anos: olhar o passado, projectar o futuro. 2008. p. 31–40.
30. Pita JR, Bell V. A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos: algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. *Debater a Eur.* 2016;(15):197–215.
  31. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics.* 2015;135(1):49–58.
  32. Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World Journal of Pediatrics.* 2018;14(6):528–40.
  33. Breslow LH. The Best Pharmaceuticals for Children Act of 2002: The Rise of the Voluntary Incentive Structure and Congressional Refusal to Require Pediatric Testing. *Harvard J Legis.* 2003;40.
  34. Christensen ML. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act: Time for Permanent Status. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(2):140–1.
  35. Fonseca H. O desenvolvimento de medicamentos pediátricos na União Europeia. *Acta Pediatrica Portuguesa.* 2012;43:5.
  36. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. [Internet]. Medicamentos pediátricos - Campanhas. [cited 2019 Nov 22]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/-/medicamentos-pediatricos?inheritRedirect=true>
  37. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs.* 2017;19(6):505–13.
  38. Parlamento Europeu. Regulamento (CE) N. O 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de Dezembro [Internet]. [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1901:20070126:PT:PDF>
  39. 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.
  40. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2615–25.
  41. Gijzen R, Jochemsen H, van Dijk L, Caspers P. Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(1):84–91.
  42. Ribeiro M, Jorge A, MacEdo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(1):30–6.

43. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):665–70.
44. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):277–87.
45. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(10):775–9.
46. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera Á. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva*. 2016;40(1):1–8.
47. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on-target sales. *PLoS Medicine*. 2008;5(10):1432–5.
48. Tabarrok A. From off-label prescribing towards a new FDA. *Med Hypotheses*. 2009;72(1):11–3.
49. Angell M, Barcellos W. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Record, editor. São Paulo; 2007.
50. Lee Ventola C. Off-label drug information: Regulation, distribution, evaluation, and related controversies. *P & T*. 2009;34(8): 428-449.
51. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do conselho de 6 de Novembro de 2001. *J Of das Comunidades Eur*. 2001;L 311(6):67–128.
52. Ratner M, Gura T. Off-label or off-limits? *Nat Biotechnol*. 2008; 26(8):867–75.
53. Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: Ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(8):629–39.
54. Tracy Staton. Pfizer adds another \$325M to Neurontin settlement tally. Total? \$945M | FiercePharma [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 14]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/sales-and-marketing/pfizer-adds-another-325m-to-neurontin-settlement-tally-total-945m>
55. Fairbairn BYD, Izzard C, Holtorf M. A Comparative Review of Off-Label Pharmaceutical Use and Promotion in Europe, the US and China. *J Manag Care Pharm*. 2011;5(1):2–4.
56. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Off-Label Promotion of Prescription Medicine: Is It Ever Justifiable? *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(3):359–63.
57. Kim J, Kapczynski A. Promotion of drugs for off-label uses the us food and

- drug administration at a crossroads. Vol. 177, JAMA Internal Medicine. American Medical Association; 2017. p. 157–8.
58. Mackey T, Liang BA. Off-Label Promotion Reform: A Legislative Proposal Addressing Vulnerable Patient Drug Access and Limiting Inappropriate Pharmaceutical Marketing. *Michigan J Law Reform*. 2011;45(1):1–54.
  59. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. European Medicines Agency: EMA. London; 2017.
  60. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. ICD-11 [Internet]. [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F426429380>
  61. Who Collaboration Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Code - ATC. [Internet]. [cited 2019 Aug 23]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  62. Infarmed. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Infomed. [Internet]. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
  63. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2019 Nov 27]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos)
  64. Joret-Descout P, Bataille J, Brion F, Bourdon O, Hartmann JF, Prot-Labarthe S. Attitudes et expériences des médecins face à la prescription hors autorisation de mise sur le marché dans un hôpital pédiatrique français. *Ann Pharm Fr*. 2016;74(3):222–31.
  65. Lenk C. Off-Label Drug Use in Paediatrics: A World-Wide Problem. *Curr Drug Targets*. 2012;13(7):878–84.
  66. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(3):315–20.
  67. 'T Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, Van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(15):1125.
  68. Palčevski G, Skočibušić N, Vlahović-Palčevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: A cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(7):1073–7.
  69. Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell'Aera M, Gasbarro AR, Dell'Erba A, et al. Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatr Int*. 2014; 56(1):57–9.

70. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr.* 2014;103(4):e139–42.
71. Kimland E, Nydert P, Odlind V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - A nationwide study. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(7):772–8.
72. Silva J, Flor-de-Lima F, Soares H, Guimarães H. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital. *Acta Med Port.* 2015;28(3):297.
73. Chalumeau M, Pons G, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):502–5.
74. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ.* 2000;320(7227):79–82.
75. Assembleia da República. Decreto de Lei nº 67/2007 de 31 de Dezembro, Diário da República 1ª série - Nº 137 - 17 de Julho de 2018. 2018.
76. Almeida. Medicamentos off label em oftalmologia. Implicações ético Jurídicas. *Assuntos Bioética e Direito Biomédico.* 2014;(1):1–5.
77. Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* 2011;32(2):217–23.
78. Mukattash TL, Hayajneh WA, Ibrahim SM, Ayoub A, Ayoub N, Jarab AS, et al. Prevalence and nature of off-label antibiotic prescribing for children in a tertiary setting: A descriptive study from Jordan. *Pharm Pract.* 2016;14(3):14–8.
79. Melo M. A prevenção quaternária contra os excessos da Medicina. *Rev port clin geral.* 2007;289–93.
80. Mt-Isa S, Tomlin S, Sutcliffe A, Underwood M, Williamson P, Croft NM, et al. Prokinetics prescribing in paediatrics: Evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(4):508–14.
81. Lilian F, C I, Márcia M, Fagundes E. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(1):82-87.
82. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: Identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):497–502.
83. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur*

- Respir J. 2004;23(2):310–3.
84. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(13–14):218–22.
  85. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. *Resumo das Características do Medicamento Ventilan Inalador.* 2014.
  86. Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie.* 2018;73(2):135–49.
  87. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, et al. Safety and efficacy of off-label and unlicensed medicines in children. *J Korean Med Sci.* 2018;33(37):1–10.
  88. Weda M, Hoebert J, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, Langedijk J, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. *Eur Union.* 2017:1–185.
  89. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr.* 2008;75(11):1133–6.

## 8. Anexos

### Anexo 1 - Questionário

#### Estudo - Uso *off label* de medicamentos em Pediatria

Este questionário tem como objetivo recolher informação para a realização de uma Tese de Mestrado, no domínio das Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Algarve. A população alvo deste questionário são crianças (dos 0 aos 18 anos de idade) selecionadas aleatoriamente através da aplicação de um questionário após terem solicitado a dispensa de receita médica nas farmácias participantes no estudo. Os dados fornecidos são absolutamente confidenciais e anónimos e serão exclusivamente utilizados para fins de investigação.

#### I - Dados pessoais

Idade (em meses e anos completos)	
Peso (Kg)	
Género	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>

#### II – Dados relativos à prescrição médica

Indicação terapêutica			
Medicamentos prescritos, via de administração e posologia	Medicamento	Via de administração	Posologia
Período de tratamento			
Local de prescrição (riscar o que não interessa)	Centro Saúde / Hospital / Consultório médico Público / Privado		
Zona geográfica	<input type="checkbox"/> Barlavento <input type="checkbox"/> Sotavento <input type="checkbox"/> Central		
Especialidade do prescriptor			

## Anexo 2- Consentimento informado

### CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

***Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira rubricar e assinar este documento.***

**Título do estudo:** Uso off-Label de medicamentos em Pediatria

**Enquadramento:** Este questionário tem como objetivo recolher informação para a realização de uma Tese de Mestrado, no domínio das Ciências Farmacêuticas, pela Universidade do Algarve. A população alvo são crianças dos 0 aos 18 anos de idade. Será aplicado um questionário após solicitação da dispensa de receita médica.

**Explicação do estudo:** Esta investigação tem como objetivo quantificar e caracterizar este tipo de prescrição no Algarve e fazer uma revisão sobre o seu impacto na população pediátrica.

**Confidencialidade e anonimato:** A sua participação é voluntária. Caso deseje participar, saiba que a informação que nos fornecer, para efeitos de avaliação no estudo, será sempre confidencial.

***Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.***

Assinatura: ... ..

Data: ..... /..... /.....