

## Medicação *off-label*

### Introdução

Prescrever *off-label* significa a prescrição de fármacos que não é concordante com as indicações, doses, vias de administração ou grupos de doentes, licenciadas pelas autoridades reguladoras [1]. Em Portugal, o Infarmed e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) dispõem de comissões especializadas, nomeadamente a Comissão de Avaliação de Medicamentos, às quais compete emitir pareceres em matérias relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das autorizações de introdução no mercado (AIM) [2]. Os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) contêm as indicações terapêuticas apreciadas e aprovadas por aquelas entidades de acordo com dados apresentados no processo de avaliação do medicamento. A medicação *off-label* deve ser distinguida da medicação não registada, a qual não foi aprovada pelas autoridades reguladoras para qualquer indicação na sua jurisdição [3].

A medicação *off-label* é usada na prática diária. A prescrição *off-label* pode ocorrer por várias razões. Alguns grupos de doentes, como crianças, grávidas, doentes em fim de vida, são excluídos frequentemente dos ensaios clínicos pelo que as indicações oficiais não os incluem. Mesmo que dados posteriores indiquem que o medicamento é eficaz e seguro nesses grupos, as empresas farmacêuticas não o podem promover porque não é consistente com as indicações oficiais, a não ser que peçam aprovação e esta lhes seja concedida. No entanto, as empresas podem não querer pagar os custos associados a procurar a aprovação para outros grupos de doentes. Podem também não estar interessadas em incluir outras indicações, sobretudo se o retorno financeiro previsto não ultrapassar os custos, como se o medicamento tiver baixo custo, se houver genéricos ou se for prescrito para um pequeno número de doentes [1].

A medicação *off-label* pode também ser prescrita por pressão dos doentes ou da comunicação social devido a existirem artigos influentes na literatura médica, porque estão aprovados noutros países, ou porque é falada entre os doentes e os médicos [1]. Um exemplo recente é o de medicamentos para tratar a diabetes mellitus tipo 2, que têm sido utilizados no tratamento da obesidade por intensa pressão dos consumidores.

Em cuidados paliativos muitos dos medicamentos usados já não estão protegidos por patente, pelo que há poucos incentivos para conduzir mais investigação ou para expandir o registo se emergiram estudos conclusivos.

### **Riscos da prescrição *off-label***

Os riscos da prescrição *off-label* resultam de o seu uso estar em geral menos bem fundamentado do que o seu uso aprovado. Daí poderem resultar problemas se o seu uso provocar efeitos indesejáveis graves, com queixas ou mesmo processos judiciais por parte dos doentes. Quanto menores os dados a apoiar a prescrição maior o risco.

Em algumas situações, o uso *off-label* pode provocar escassez do medicamento para a sua indicação aprovada. Pode-se dar aqui mais uma vez o exemplo de antidiabéticos usados para emagrecer, provocando escassez para o uso na diabetes.

O uso *off-label* pode também resultar na descontinuidade do tratamento se o seguimento não for feito pelo médico prescriptor, porque outros podem não conhecer o seu uso com a finalidade ou o modo de utilização prescrito. Pode mesmo perder-se a confiança no médico devido às eventuais críticas de outros médicos. Por exemplo, muitos médicos e farmacêuticos ainda desconhecem o uso de opióides para tratar a dispneia e podem mesmo pensar que é um erro, porque poderia causar depressão respiratória, pondo, portanto, o doente em risco; ao transmitirem esta opinião ao doente ou aos familiares, podem confundi-los e levá-los a duvidar da competência do médico prescriptor e, assim, interferir no sucesso do tratamento. Neste contexto, se o doente, devido ao

seu estado de fim de vida, morre pouco depois da administração do opióide, o médico pode ser responsabilizado pela família, apoiada em opiniões de outros médicos, eventualmente proeminentes, pela morte do doente.

### **Medicação *off-label* em cuidados paliativos**

A prescrição *off-label* é frequente em muitas áreas da medicina. Há dados que mostram que, por exemplo, medicação *off-label* usa-se em 8% dos doentes psiquiátricos internados, em 40% dos doentes com VIH e 65% em doentes oncológicos [3]. A literatura sugere que 12% a 26% das prescrições em cuidados paliativos são *off-label* [3], mas há estudos que mostram números muito maiores, como o uso de fármacos *off-label* pelo menos uma vez num período de 1 mês em 51% dos fármacos [4]. A prescrição é muito influenciada pela prática local, por experiências episódicas ou pela opinião de peritos, o que não reflecte as melhores provas de eficácia.

Nos cuidados paliativos os doentes têm frequentemente múltiplas patologias e sintomas complexos e tomam muitas vezes muitos medicamentos. São frequentemente doentes frágeis com situações clínicas instáveis. Embora não seja impossível realizar ensaios clínicos nestes doentes, é difícil fazê-lo. Por isso, muitos dos medicamentos usados em cuidados paliativos são *off-label* porque não foram estudados nestes doentes, mas recomendados e prescritos por terem sido testados em situações análogas ou pela prática clínica mostrar que podem ser usados por outras vias que não a(s) autorizada(s). A medicação pode ser *off-label* por ser administrada para indicações, doses, intervalos das doses, vias de administração, modo de administração, duração do tratamento, titulação da dose ou grupos etários, diferentes dos aprovados pelas entidades reguladoras [4].

Só a equipa terapêutica pode considerar a indicação para a terapêutica. O pedido dos doentes ou dos seus familiares para certos tratamentos deve ser ouvida, mas a avaliação da adequação e da necessidade da intervenção é da responsabilidade dos médicos. Independentemente da

aprovação, cada tratamento deve ser adaptado aos sintomas da pessoa a tratar, nomeadamente, os seus desejos, a sua idade, função orgânica e comorbilidades. Cada terapêutica deve ser avaliada regularmente quanto à eficácia, tolerabilidade e indicações. Dados novos sobre terapêuticas devem ser tidos em conta [5].

O uso de medicação *off-label* é justificado se os tratamentos aprovados não permitiram o controlo do sintoma, se a medicação aprovada não foi considerada devido aos efeitos indesejados, interacções ou outros aspectos que tornem o tratamento arriscado, se o fármaco não autorizado provou ser a melhor opção de tratamento ou há uma probabilidade justificável da existência do efeito e se os benefícios potenciais ultrapassam os riscos potenciais [5].

**Exemplos do uso de medicação *off-label* em cuidados paliativos**

| <b>Medicação</b>  | <b>Uso <i>off-label</i> [3,4,6]</b>                         | <b>Uso autorizado pelo Infarmed [7]</b>  |
|-------------------|---|--|
| Butilescopolamina | Diminuição da saliva e das secreções brônquicas no estertor | Espasmos agudos do aparelho gastrointestinal, vias biliares, genito-urinários, como cólicas biliares e renais  |
| Cetamina          | Dor<br>Via oral e SC  | Procedimentos dolorosos, anestesia<br>IV e IM  |
| Clonazepam        | Delirium/agitação, sedação, ansiedade                       | Epilepsia  |
| Haloperidol       | Náuseas<br><br>Via SC                                       | Esquizofrenia, delirium agudo, agitação psicomotora aguda associada a doença psicótica ou demência, episódios maníacos de doença bipolar, perturbações de tiques e correia<br>Via oral ou IM |
| Levomepromazina   | Antiemético<br>Via SC                                       | Esquizofrenia, dor crónica<br>Via IM   |
| Metilfenidato     | Fadiga, sonolência, depressão<br>Grupo etário – adultos     | Perturbação de hiperactividade/déficite de atenção<br>Grupo etário - crianças  |
| Metoclopramida    | Via SC<br>Duração indeterminada                             | Via IV<br>Duração máxima de 5 dias, incluindo via oral   |
| Midazolam         | Ansiedade, dispneia<br><br>Via SC                           | Sedação consciente em procedimentos, em anestesia e cuidados intensivos.<br>Via IV e excepcionalmente IM   |
| Mirtazapina       | Insónia   | Depressão major  |
| Morfina           | Dispneia<br>Tópica com gel para dor de feridas              | Dor e dispneia por edema pulmonar por insuficiência cardíaca   |
| Octreotido        | Oclusão intestinal maligna inoperável, náuseas e vômitos    | Acromegalia, alívio dos sintomas associados a tumores endócrinos gastro-entero-pancreáticos (ex. tumores carcinóides), hemorragias por varizes esofágicas.                                   |
| Olanzapina        | Delirium/agitação, náuseas e vômitos                        | Esquizofrenia, crises maníacas da doença bipolar e sua prevenção   |
| Omeprazol         | Via SC em 100 mL de NaCl a 0,9%                             | Via IV   |
| Outros opióides   | Dispneia  | Dor  |
| Venlafaxina       | Dor   | Depressão major, perturbações de ansiedade generalizada, social e de pânico  |
| Infusão contínua  | Mistura de fármacos para infusão SC ou IV                   | -----  |

---

## Referências

1. Day RO. Ongoing challenges of *off-label* prescribing. *Aust Prescr* 2023;46:86–89.
2. Infarmed. Circular Informativa N.º 184/CD 12/11/2010. Utilização de medicamentos *off-label* .  
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1151579/8668342.PDF/10cc8dad-2d7d-4a63-8cc5-c4445f6a44af?version=1.0> (consultado em 08/01/2024).
3. To THM, Agar M, Shelby-James T, et al. *Off-label* prescribing in palliative care – a cross-sectional national survey of Palliative Medicine doctors. *Palliat Med* 2021;27:320-328.
4. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. *Off-label* use in adult palliative care – more common than expected. A retrospective chart review *Eur J Hosp Pharm* 2022;29:329–335.
5. *Off-label* -use In palliative medicine. [https://cdn.lmu-klinikum.de/a616ebab2d2df7b6/254fade64c35/English\\_-Brochure-\\_Off-label\\_-Use\\_.pdf](https://cdn.lmu-klinikum.de/a616ebab2d2df7b6/254fade64c35/English_-Brochure-_Off-label_-Use_.pdf) (consultado em 25/01/2024)
6. Verhagen CCAHHVM, Niezink AGH, Engels YY, Hekster YYA, Doornebal JJ, Vissers KCP. *Off-label* use of drugs in pain medicine and palliative care: an algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. *Pain Pract* 2008;8:157-163.
7. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (consultado em 23/01/2024).