



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FÁRMACIA**

NATHALIA CRISTINA LEITE ANTÔNIO

**O USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS FRONTEIRAS ENTRE OS
BENEFÍCIOS E RISCOS DESSA PRÁTICA CLÍNICA**

Cuité – PB

2017

NATHALIA CRISTINA LEITE ANTÔNIO

**O USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS: AS FRONTEIRAS ENTRE OS
BENEFÍCIOS E RISCOS DESSA PRÁTICA CLÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, *Campus Cuité*, como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profº. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

Cuité – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A635u Antônio, Nathalia Cristina Leite.

O uso off label de medicamentos: as fronteiras entre os benefícios e os riscos dessa prática clínica. / Nathalia Cristina Leite Antônio. – Cuité: CES, 2017.

47 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Prescrição de medicamentos. 2. Uso off label. 3. Registro de medicamentos. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.4

NATHALIA CRISTINA LEITE ANTÔNIO

**O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS: AS FRONTEIRAS ENTRE OS
BENEFÍCIOS E RISCOS DESSA PRÁTICA CLÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, *Campus Cuité*, como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 21 de Junho de 2017

BANCA EXAMINADORA

Fernando de Sousa Oliveira

Profº. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Orientador – UFCG

Francinalva Dantas de Medeiros

Profª. Drª. Francinalva Dantas de Medeiros
Banca Examinadora – UFCG

Maria Emília da Silva Meneses

Profª. Drª. Maria Emília da Silva Meneses
Banca Examinadora - UFCG

A minha mãe, **Maria do Socorro Leite**, por nunca ter medido esforços para a realização desse sonho. Por todo o amor e carinho a mim dedicados. A meus avós **Maria Josefa da Conceição Leite (*in memorian*)** e **Paulo Berto Leite (*in memorian*)**, por todos os ensinamentos ao longo da minha vida...

A vocês dedico.

AGRADECIMENTO

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela inspiração diária, por ser meu guia e Salvador, por fortalecer em mim a fé, o equilíbrio, a emoção e a sabedoria para conservar firme o propósito de prosseguir a caminhada.

A minha família pelo apoio e torcida de sempre, em especial a minha prima Benedita Lacerda pela contribuição de forma direta com a minha educação durante todo meu percurso até aqui.

Ao meu orientador, Prof^o.Dr. Fernando de Sousa Oliveira, por ter aceitado orientar o trabalho, por se mostrar sempre disposto a ajudar, por toda paciência e atenção, pelos conselhos e ensinamentos que tanto contribuíram para a conclusão desse trabalho, e pelo seu grande exemplo de competência e humildade. Minha eterna gratidão.

A minha banca examinadora Prof^a. Dr^a. Francinalva Dantas de Medeiros e Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Meneses pelas considerações feitas, contribuindo para o enriquecimento do meu trabalho de conclusão de curso.

As amigas que ao longo do tempo, desde a infância fazem parte da minha trajetória de vida, Fabíola Renata, Jennifer Caroline, e Iasmim Carla. Que dividem comigo todos os fardos e me impulsiona a ser uma pessoa melhor.

A minha amiga e grande companheira Dieza Rezzo por ter me acompanhado ao longo de toda esta caminhada acadêmica. Por me aturar e me ajudar em todos os momentos.

A turma de farmácia 2012.2 pelos momentos de companheirismo, descontração e amizade diários. Que em meio a tantas dificuldades encontradas no decorrer da graduação vocês foram, muitas vezes, apoio e fortaleza para seguir em frente. Mostrando que a universidade vai além das disciplinas da graduação e que de Cuité também saímos mais humanos e com um número maior de amigos.

A todos os docentes que tive a oportunidade de conhecer ao longo do curso, por suas devidas contribuições na construção e aprofundamento do meu conhecimento.

A todas as pessoas de que forma direta ou indireta me ajudaram na realização de
mais essa etapa.

A todos que torceram por mim e me apoiaram, muito obrigada!

*“Todas as vitórias ocultam uma renúncia”
(Simone de Beauvoir)*

RESUMO

Para haver o uso de um medicamento, o mesmo passa por um processo de aprovação que procura evidências da eficácia e segurança do fármaco através da realização de ensaios clínicos. A autorização de introdução no mercado de um medicamento traduz uma razão risco-benefício de modo que, quando o medicamento é utilizado nas circunstâncias aprovadas, os benefícios da sua utilização superam os riscos associados. O uso *off label* de medicamentos consiste em utilizar fármacos para uma indicação ou subgrupo populacional, ou então em uma dose/via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente, uma vez que esta entidade, embora regule o mercado do medicamento, não tem jurisdição para regular os usos/prescrições. Esta prática constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos. Baseado nisto, este trabalho de revisão foi realizado de forma a conter um maior número de informações clássicas e modernas sobre o uso de medicamentos *off label*. A pesquisa foi feita nas bases de dados: *Scielo*, *Bireme*, PubMed e Portal *CAPES*, foram utilizados artigos e monografias publicados nos últimos 10 anos (2007-2017). Foram encontrados 95 artigos, dos quais foram utilizados 69. Procurou analisar os benefícios e os riscos dessa prática. Também foi constatado que, na maioria dos estudos, não havia evidências científicas que fundamentassem as prescrições *off label*, constituindo, assim, uma realidade preocupante que carece de regulação pelas entidades competentes. Analisando os artigos, vê-se a importância da contribuição do farmacêutico para o tratamento do paciente, podendo o farmacêutico ponderar riscos e benefícios quando se opta pela prescrição *off label*.

Palavras-chaves: Uso *off label*. Prescrição de medicamentos. Registro de medicamentos.

ABSTRACT

To use a drug, it goes through an approval process that looks for evidence of drug efficacy and safety through clinical trials. The marketing authorization for a medicinal product translates a risk-benefit ratio so that when the medicinal product is used in the approved circumstances, the benefits of its use outweigh the associated risks. The off-label use of drugs consists of using drugs for a population indication or subgroup, or at a dose / route of administration not approved by the relevant regulatory body, since this entity, while regulating the drug market, has no jurisdiction to Regulate the uses / prescriptions. This practice is an unavoidable reality in modern health systems. Based on this, this review work was carried out in order to contain a greater number of classic and modern information about the use of off label drugs. The research was done in the databases: Scielo, Bireme, PubMed and Portal CAPES, articles and monographs published in the last 10 years (2007-2017) were used. We found 95 articles, of which 69 were used. He sought to analyze the benefits and risks of this practice. It was also found that, in most studies, there was no scientific evidence to support off label prescriptions, thus constituting a worrying reality that needs to be regulated by the competent authorities. Analyzing the articles, we see the importance of the contribution of the pharmacist to the treatment of the patient, and the pharmacist can consider risks and benefits when opting for off label prescription.

Keywords: Off label use. Medication prescription. Medication registration.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Exemplos de situações <i>off label</i> em pediatria.....	27
Quadro 2 - Exemplos de situações <i>off label</i> em oncologia.....	29
Quadro 3 - Exemplos de situações <i>off label</i> em gestantes.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ciclo de vida do medicamento.....	18
Figura 2- Avaliação do uso <i>off label</i> apropriado.....	22

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CFM – Conselho Federal de Medicina

FDA – Food and Drug Administration

RAMs – Reações Adversas a Medicamento

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UOL – Uso *Off Label*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 METODOLOGIA.....	16
3.1 Critérios de Inclusão	17
3.2 Critérios de exclusão.....	17
4 REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1 REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS	18
4.2 MEDICAMENTO <i>OFF LABEL</i>	20
4.2.1 Definição.....	20
4.2.2 Âmbito da utilização <i>off label</i>	21
4.2.3 Prescrições mais recorrentes	24
4.2.4 Prescrição <i>off label</i> em populações especiais	25
4.2.5 Prescrição <i>off label</i> em outros países	34
4.2.6 Riscos e benefícios do uso <i>off label</i>	35
4.2.7 Regulação da prática <i>off label</i>	37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

O método de aprovação de um fármaco para indicações específicas traz consigo um grande risco financeiro para a empresa farmacêutica, pois é um processo que requer uma média de 12 a 15 anos, ensaios clínicos e recursos financeiros substanciais. Desta forma, é pouco provável que a indústria farmacêutica acrescente uma indicação nova a um fármaco que já esteja no mercado, à mesma só procurará aprovação para uma indicação específica se houver uma margem de lucro razoável (O'MALLEY, 2012; CARNEIRO; COSTA, 2013).

Para que haja o registro de medicamentos no Brasil, este deve possuir uma aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão regulador vinculado ao Ministério da Saúde. O registro de medicamentos é uma das suas funções indelegáveis, visando o bem-estar físico, mental e social da sociedade brasileira, proporcionando seu bem estar e saúde. São necessárias que sejam comprovadas a qualidade, eficácia e segurança desse medicamento para que sejam aprovadas as suas indicações, baseando-se em avaliações de estudos clínicos que comprovem, mais especificamente, os dois últimos requisitos citados acima (ANVISA, 2005). Além do estudo clínico, a bula é outro documento obrigatório, ela é um descritor do medicamento, assim como um produto da ciência e tecnologia, é resultante da atividade de pesquisa e desenvolvimento. Mesmo que sua leitura seja informativa, ela é essencial no acesso à informação sobre o medicamento. Além disso, trata-se também de um documento institucionalizado (FUJITA; MACHADO; DE OLIVEIRA, 2014).

Deste modo, a utilização *off label* distingue-se da proteção dada pelos instrumentos legais ao medicamento. É o uso de um medicamento em situações divergentes das orientações preconizadas na bula, distintas daquelas aprovadas pelo órgão regulador. Estas divergências podem ocorrer na indicação terapêutica, faixa etária, posologia, dose e frequência, ou via de administração (NOBRE, 2013).

Sendo assim, a utilização *off label* de medicamentos, é considerada real e, muitas vezes, apropriada do ponto de vista clínico, desde que apoiada em dados científicos fortes e não havendo outras alternativas terapêuticas. A sua vantagem reside no fato dos doentes usufruírem do acesso precoce a medicamentos com potencial valor terapêutico, dando aos profissionais de saúde novas práticas clínicas

com base em evidências recentes e contribuindo potencialmente para o progresso científico (PEREIRA, 2014).

No entanto, existem muitas questões atuais quando se trata de uso *off label* de medicamentos, não deixando de apresentar algumas limitações. Em muitos casos poderá envolver riscos significativos, considerando que o perfil de eficácia e segurança poderá não estar adequadamente estudado. Então, está descrita, por exemplo, uma maior incidência de reações adversas neste contexto de prescrição. Por outro lado, muitas das prescrições *off label* precisam de evidência científica condensando os problemas resultantes desta prática. Também a falta de regulação contribui diretamente para a geração de conflitos de interesses e atribuição de responsabilidades, entre os vários agentes deste processo: reguladores, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e doentes (PEREIRA, 2014).

Diante do exposto, torna-se bastante relevante estudar a temática proposta para se obter uma linha de raciocínio sobre o uso *off label* de medicamentos, possibilitando um maior conhecimento do tema no qual foi ressaltado seu conceito, os motivos que levam a sua existência, a evidência científica que serve como suporte, os fármacos e as indicações mais relacionadas com este tipo de prática, bem como as respectivas implicações éticas e legais. Foi feito também referência às populações em que o *off label* é inevitável, como por exemplo, a população pediátrica e oncológica. Sendo assim, justifica-se a necessidade de elaboração de trabalhos de modo a sintetizar o conteúdo abordado para que ele sirva como base para os próximos estudos e que possa ser utilizado no planejamento de ações de controle dessa prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Revisar a prática clínica do uso dos medicamentos *off label*, seus riscos e benefícios.

2.2 Objetivos Específicos

- Fazer uma revisão sobre o modo de registro de medicamentos no Brasil;
- Definir o conceito de medicamentos *off label*;
- Identificar o uso *off label* e onde ele é mais recorrente;
- Analisar os benefícios e os riscos dessa prática clínica.

3 METODOLOGIA

Para se realizar uma revisão de literatura, é necessário que se estabeleçam questões para nortear as buscas por produções de determinado assunto. Nesse trabalho procurou-se responder as seguintes questões: *O que são medicamentos off label? Por que utiliza-los? Quais prescrições são mais recorrentes? Quais são os benefícios e os riscos dessa prática clínica?*

Através desse processo de revisão da literatura que novas teorias aparecem, bem como são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas em um assunto específico, o primeiro passo para a construção do conhecimento científico é esse (BOTELHO; DE ALMEIDA; MACEDO, 2011).

O presente estudo refere-se a uma revisão integrativa da literatura, desenvolvido com o intuito de reunir e sintetizar achados de estudos realizados, mediante diferentes metodologias, com finalidade de contribuir para o aprofundamento do conhecimento relativo ao tema investigado (SOARES et al., 2014).

Esse tipo de revisão é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, deve gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas relevantes (DA SILVA; DE CARVALHO; DE SOUZA, 2010).

Para a construção da presente revisão integrativa, foi realizada uma extensa pesquisa da literatura em bases de dados eletrônicas gratuitas para obtenção de artigos científicos, monografias, dissertações e teses que abordam a temática.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados e endereços eletrônicos de acesso livre e gratuito: *Scielo*, *Bireme*, PubMed e o Portal *CAPES*. Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes termos: *Off label*, Definição de *Off label*, Prescrição de medicamentos *Off label*, Registro de Medicamentos, *Off label* na pediatria, *off label* na oncologia. Foram encontrados 95 artigos, dos quais foram utilizados para a produção deste trabalho 69.

3.1 Critérios de Inclusão

O material de estudo e de busca concerniu em artigos originais, escritos em inglês, espanhol e português na base de dados eletrônicos de acesso privado, livre e gratuito publicados em bancos de dados confiáveis que abordem informações sobre o uso *off label*. Foram utilizados também artigos clássicos ou de revisão.

Foram utilizados artigos e monografias publicados nos últimos 10 anos (2007-2017) de publicação priorizando artigos mais recentes e inovadores com 5 anos de publicação em periódicos de revistas nacionais e internacionais com reconhecido rigor científico e que corroborem com a temática abordada.

3.2 Critérios de exclusão

Artigos que não abordaram as ideias principais a serem expostas nessa revisão e não se enquadraram nos critérios de inclusão.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Para chegar ao consumidor, o medicamento passa por três fases importantes. A fase de investigação e desenvolvimento, a fase do registo do medicamento e a fase de comercialização (Figura 1). Desde a fase de investigação e desenvolvimento até à aprovação da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (fase de registo do medicamento) passam, em média, entre 12 a 15 anos. Apenas uma em cada 3000 moléculas, investigadas nessa primeira fase, chegam ao mercado (INFARMED; SAÚDE 2014).

Figura 1. Ciclo de vida do medicamento.



Fonte: INFARMED; SAÚDE 2014.

O registo de medicamentos no Brasil é ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde, a Anvisa. A Lei nº 9.782/99 onde o ato das suas competências está a de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, entre os quais medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias (BRASIL, 1999).

No Brasil, cada medicamento registrado recebe a aprovação da ANVISA para uma ou mais indicações, as quais precisam ser comprovadas por meio da apresentação de estudos clínicos robustos e confiáveis. Com sua aprovação pelo órgão sanitário, a indicação do medicamento passa a constar em uma bula, sua utilização é respaldada pela agência (JUNGES; RAMOS, 2012).

Consta na Resolução RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, a determinação do documento oficial que permite a utilização dos fármacos e dá suas características: “a bula é o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional” (BRASIL, 2009).

Então, existindo divergência quanto à finalidade sobre o uso de um medicamento diferente das que constam na bula desse registrado junto à ANVISA é considerado *off label*, não tendo o aval do órgão sanitário. Assim sendo, é de inteira responsabilidade do prescritor que utilizou ou prescreveu o medicamento, devendo esse estar em comum acordo com o paciente, ou seu representante para utilizá-lo de forma experimental (PEREIRA; RAU, 2013).

O Código de Ética do Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da Resolução CFM nº 1.931/09, capítulo XII, autoriza a prática *off label* desde que os médicos observem o que determinam o parágrafo abaixo:

Parágrafo único. A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal, adequadamente esclarecidos da situação e das possíveis consequências (CFM, 2009).

Portanto, vê-se a necessidade de se incorporarem estudos e pesquisas que evidenciem a eficácia e segurança para o uso desse medicamento em determinadas doenças, sendo que o seu uso já é padronizado e regulamentado em outras indicações, além de se buscarem alternativas viáveis ou considerar a gravidade da doença (PAULA et al., 2011).

4.2 MEDICAMENTO *OFF LABEL*

4.2.1 Definição

No século passado ocorreu uma mudança de paradigma na avaliação de medicamentos. Quando a razão benefício-risco do medicamento é considerada positiva com base na evidência demonstrada no momento da aprovação, entende-se que, sempre que o medicamento é utilizado nas circunstâncias aprovadas e de acordo com o disposto na AIM, os benefícios da sua utilização superam os riscos associados. Surge assim, o *label* do medicamento (BOOS, 2003).

A tradução para a expressão "*label*" pode ser "rótulo". Em termos farmacêuticos, por "bula". No caso específico, quando o Food and Drug Administration (FDA) aprova a prescrição de um medicamento, ele legaliza a comercialização de um *label*, ou seja, de uma determinada bula. Ali se demonstra todo o processo de desenvolvimento do fármaco, as pesquisas realizadas, as reações adversas, como ele deve ser ministrado, em que dose e frequência, quem pode recebê-lo (DRESSER; FRADER, 2009).

Considera-se *off label* na ocasião em que a prescrição é feita fora das indicações terapêuticas, não é respeitada a posologia ou dosagem recomendada, se altera a duração do tratamento ou, ainda, se é destinada a um doente fora do grupo previsto como destinatário (BARBOSA; MATOS, 2016). Não existe ainda tradução oficial para o português, então o termo *off label* é utilizado para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no país, que, no Brasil, é a ANVISA (PARECER, 2016).

O termo *off label* inclui diversas situações da prática diária em saúde, englobando administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas, uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico, indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada, administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; administração para o tratamento de doenças que não foram estudadas e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento (PORTO, 2015). Outros

autores, como Stafford (2008), no seu aspecto prático, determina que se trate de um uso não avaliado formalmente, no qual não existem evidências científicas, pois aquelas obtidas para uma determinada situação clínica podem não ser aplicadas a outras.

Todavia, existem muitos fatores clínicos, éticos e de segurança que deveriam ser considerados e não existem orientações para auxiliar a prescrição *off label*. A indicação clínica, as opções terapêuticas e a análise de risco-benefício vão auxiliar a decisão sobre esse tipo de prescrição. Para evitar a exposição a riscos desnecessários é indicado que se tenha o consentimento do paciente para essa prática clínica (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014).

4.2.2 Âmbito da utilização *off label*

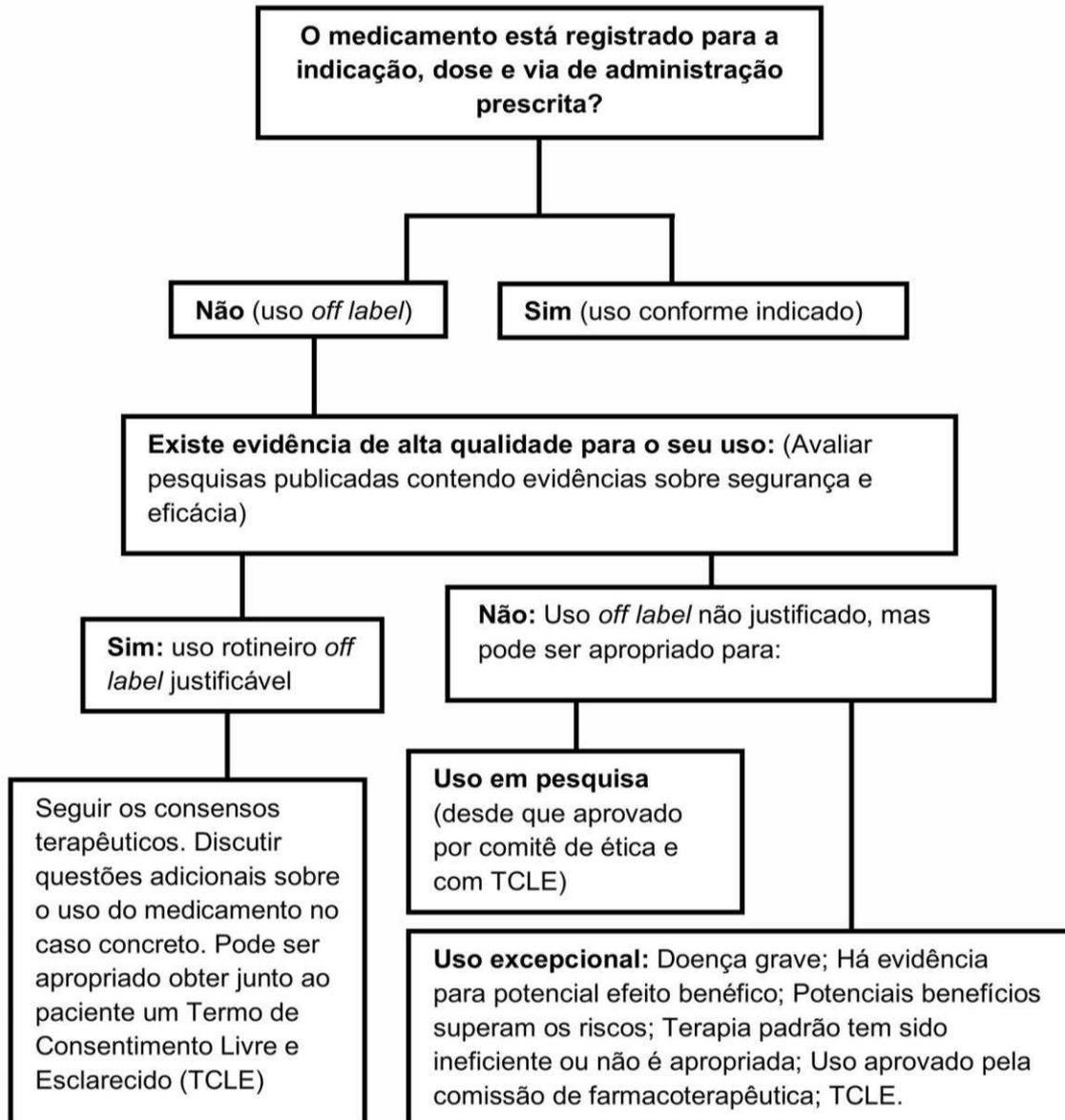
Habitualmente o uso *off label* não constitui uma prática comum e apenas se considera social e clinicamente aceitável em situações muito específicas, pois esses medicamentos reveste-se de um caráter de exceção quando muitas vezes não existe uma alternativa clara e aprovada para corresponder a determinada necessidade terapêutica (KILLICK; BERGHE, 2009).

Quando há evidências de alta qualidade consentindo o uso *off label* de um medicamento, um processo documentado de obtenção de apoio para o tratamento junto ao paciente, chamado de consentimento informado, é recomendável. Isso inclui adquirir informações adicionais sobre as incertezas e discutir com o paciente, ou responsável por este, a razão para a utilização do medicamento, terapias alternativas e possíveis reações adversas. Na ocasião que não existe nenhuma evidência de qualidade apoiando o uso *off label* de um determinado medicamento, ainda pode ser um caso para o seu uso em um paciente em particular, no entanto, pode haver um nível mais alto de risco. Nesses casos, uma avaliação sobre os possíveis benefícios e riscos deve ser empreendida. O uso pode ocorrer no contexto de uma proposta formal de investigação que tenha sido avaliada e aprovada por uma comissão institucional de ética em pesquisa. O consentimento informado do paciente é necessário em ambos os casos (GAZARIAN et al., 2006).

Esses mesmos autores destacam que para proporcionar um processo sistemático de avaliação e adequação de qualquer proposta de uso *off label*, um

algoritmo deve ser seguido (Figura 2). Nesse algoritmo, algumas perguntas devem ser respondidas de acordo com cada caso.

Figura 2 – Avaliação do uso *off label* apropriado.



Fonte: GAZARIAN, 2007.

Existem diversas razões para se recorrer ao uso *off label* de medicamentos (UOLM), em primeiro lugar a ausência de aprovação do fármaco para uma população específica (grávidas, crianças, obesos, idoso, etc.). Em segundo lugar, a existência de uma doença crônica terminal que leve ao uso de qualquer terapêutica medicamentosa, lógica, disponível. Em terceiro lugar, quando um fármaco de uma determinada classe é aprovado para uma determinada indicação, tende-se a usar

outros da mesma classe, não aprovados para essa mesma indicação. Além do mais, quando duas patologias têm fisiopatologias parecidas, se o fármaco estiver aprovado para o tratamento de uma delas, existe a tendência de arriscar o seu uso para o tratamento da outra (WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012).

A maioria dos prescritores provavelmente concorda que o uso *off label* é uma opção aceitável quando há evidências científicas publicadas que o apoiam e quando a medicação tem baixa probabilidade de efeitos adversos e uma probabilidade de benefício moderada a forte. Por exemplo, o único bloqueador beta aprovado para a profilaxia da enxaqueca é o propranolol, mas o metoprolol foi considerado igualmente eficaz e é comumente usado. Esse tipo de uso *off label* é geralmente considerado consistente com a prática médica, independentemente das indicações do FDA (SILBERSTEIN et al., 2012).

A maioria dos prescritores também concorda que o uso *off label* é inaceitável quando há pouca evidência científica, especialmente se há uma probabilidade moderada ou alta de efeitos adversos e apenas uma baixa probabilidade de benefício. Por exemplo, um estudo com uso de inibidores da anidrase carbônica para a profilaxia da enxaqueca. O teste não encontrou nenhuma eficácia aumentada em relação ao placebo e foi interrompido precocemente por causa de efeitos adversos. A prescrição de inibidores da anidrase carbônica para a profilaxia da enxaqueca pode ser considerada inapropriada (FITZGERALD; O'MALLEY, 2014).

Ainda que constitua uma prática transversal às diversas especialidades médicas. É mais comum em áreas onde os doentes apresentam uma menor probabilidade de serem incluídos em ensaios clínicos, como por exemplo, a pediatria, a obstetrícia, a geriatria ou a psiquiatria. Essa utilização dos *off label* pode, inclusivamente, enraizar-se na realidade clínica ao ponto de se tornar o tratamento padrão de algumas patologias (LATHAM, 2010; WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012).

Alguns dos fatores que motivam a prescrição dos *off label* são a inexistência de aprovação para uma subpopulação específica de doentes, a falta de alternativas terapêuticas ou o custo mais vantajoso de determinado fármaco. Outra explicação para o amplo uso *off label* tem intensão com os constrangimentos inerentes aos pedidos de aprovação para uma nova indicação por parte da indústria farmacêutica, já que esses processos podem acarretar tempo e custos consideráveis que nem sempre justificam as receitas futuras (ESCOVAL et al., 2011; WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012).

Ao prescrever um medicamento *off label*, o prescritor faz isso por conta e risco e pode eventualmente vir a caracterizar um erro, porém em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Existem casos como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos (ANVISA, 2005).

O uso *off label* não ocorre somente com medicamentos introduzidos recentemente no mercado, contudo também quando novos usos para antigos medicamentos são descobertos, e muitas vezes a nova utilização é muito distinta do que a indicação inicial (TABARROK, 2009).

Deve-se ressaltar que apesar do uso *off label* de medicamentos ajudar diretamente para a inovação e progresso científico, levanta questões e coloca desafios permanentes aos vários intervenientes no sistema de saúde, nomeadamente os doentes (RADLEY, 2006). Esta prática pode levar a bons resultados indicando caminhos novos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. No entanto, pode levar a reações adversas e a falta de efeito terapêutico, além de levantar questões éticas (DE ABREU et al., 2012).

Essa inovação terapêutica só é cabível, neste sentido, quando os conhecimentos testados, já comprovado e aprovado se mostrem escassos. A consciência do prescritor deve funcionar como uma balança onde num prato é colocado o risco e no outro o benefício da terapêutica que irá usar. Terá de se verificar uma prática proporcional e o interesse do doente deverá levar o prescritor a abster-se de lhe proporcionar um risco infundado e um conseqüente dano injustificado (BARBOSA; MATOS, 2016).

4.2.3 Prescrições mais recorrentes

A prescrição *off label* é uma realidade complexa que merece atenção e precaução na qual nos deparamos diariamente (BARBOSA; MATOS, 2016). Baseia-se no conceito de que as agências oficiais não regulam a prática da medicina e os prescritores têm liberdade de decisão em relação ao que acham melhor para os seus doentes (CARNEIRO; COSTA, 2013).

A explicação ética para a prescrição *off label* tem como base, precisamente, na necessidade de permitir o uso da melhor terapêutica possível para aquele doente concreto. O que diverge, claramente, com a justificativa ética sobre a qual se justificam os ensaios clínicos e que passa, naturalmente, pelo desenvolvimento de novas terapias para futuros pacientes (DRESSER; FRADER, 2009).

Existem dois tipos de prescrição *off label* na prática:

- Primeiro envolve a utilização de um fármaco com indicação para uma patologia específica numa outra patologia completamente diferente. Um exemplo é a utilização de um antiepilético no tratamento da dor neuropática;
- Segundo é a utilização do medicamento na indicação, mas fora das especificações aprovadas (p. ex. o caso do sildenafil, aprovado para a disfunção erétil, mas utilizado por pacientes sem este problema para aumento do desempenho sexual) (CARNEIRO; COSTA, 2013).

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

Em outro estudo feito em um Programa de Quimioterapia do Instituto de Tumores em Utan nos Estados Unidos da América. Foram revisadas 266 prescrições de quimioterápico, representando 990 pacientes únicos e 44 medicamentos individuais. O uso com as indicações da bula atingiu 71% e o uso *off label* totalizou 29%. As cinco melhores quimioterapias prescritas para uso *off label* foram capecitabina, temozolomida, lenalidomida, abiraterona e everolimus (KALIS et al., 2015).

4.2.4 Prescrição *off label* em populações especiais

A prescrição *off label*, pode ocorrer em qualquer área da medicina, é particularmente comum na Pediatria, na Oncologia e na obstetrícia por maioria de razão, em doenças raras e consideradas “órfãs” de terapêutica, onde esta prescrição tem todo o sentido e pertinência (BARBOSA; MATOS, 2016).

4.2.4.1 Pediatria

Em pediatria a prescrição de medicamentos segue critérios iguais dos adotados para adultos, embora haja mais particularidades e muitas vezes evidências insuficientes para garantir riscos e benefícios. A escolha da farmacoterapia adequada, dose, administração e duração de tratamento apropriado, inexistência de contraindicações e mínima probabilidade de reações adversas, bem como segurança e eficácia estabelecidas, são aspectos no uso racional de medicamentos (NOVAK; ALLEN, 2007; WERTHEIMER, 2011).

Levando em conta a carência de medicamentos para uso em crianças, em especial para aquelas menores de dois anos, na rotina hospitalar e ambulatorial se tornou uma prática rotineira a prescrição de medicamentos *off label* e acarreta dúvidas aos prescritores e dispensadores com relação ao benefício para o paciente pediátrico (DA COSTA; REY; COELHO, 2009).

Tal prática, apesar de não ser ilegal, gera insegurança em relação aos possíveis efeitos adversos em uma população com características peculiares como a pediátrica (GONÇALVES; HEINECK, 2016). O baixo retorno financeiro para a indústria farmacêutica, preocupações com a realização de ensaios clínicos nessa população vulnerável e por questões éticas causam falta de interesse em pesquisas nessa faixa etária (DUARTE; FONSECA, 2008; LIBERATO et al., 2008;). Essa prática pode indicar novos caminhos trazendo resultados benéficos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico (PATEL et al., 2007).

Verificou-se de acordo com os vários estudos publicados que são os recém-nascidos e lactentes quem recebe a maior fração de fármacos não aprovados, em regime *off label* e soluções extemporâneas, principalmente a nível hospitalar. Levando em consideração que os recém-nascidos e lactentes são particularmente vulneráveis as dificuldades práticas que se encontram quando se pretende administrar a dose de fármaco, e a sua incapacidade de reportar quaisquer reações adversas é necessário e urgente assegurar a eficácia e segurança de muitos fármacos atualmente prescritos nestes regimes para estes grupos etários (KIMLAND, 2010).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria, 80% dos fármacos prescritos para crianças são administrados para usos não indicados, e estimam que

80 a 90% dos pacientes pediátricos estão recebendo prescrições não estudadas adequadamente em pediatria ou nunca testadas nessa população (HOLLOWELL; MEADOWS, 2008).

Quadro 1 - Exemplos de situações *off label* em pediatria.

Medicamento	Tipo de <i>off label</i>	Utilização <i>on label</i>	Utilização <i>off label</i>
Salbutamol (nebulizado)	Dose	Em adultos até 40 mg/dia. Em crianças não deve exceder 1 ml/dose (20 mg/dia)	Em crianças administração até 60 mg/dia
Loratadina	Dose	A dose usual de 5 mg para crianças de 2-6 anos e abaixo de 30 kg e de 10 mg uma vez ao dia acima de seis anos e em adultos	sobredose nas prescrições
Atenolol, Metoprolol	Contraindicação	Não existe experiência pediátrica, por isso, o fármaco não deve ser prescrito as crianças	Hipertensão em crianças

Fonte: WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012; STAFFORD, 2008.

Em um estudo feito no Sul do Brasil sobre prescrições de medicamentos *off label* para a pediatria houve uma prevalência dessa prescrição para o tratamento das doenças respiratórias de 31,5%, destacaram-se, dentre os medicamentos, o Salbutamol Spray e o Fenoterol solução para nebulização (Quadro 1) (GONÇAVES; HEINECK, 2016). Levando em consideração o grande número de internações e os riscos do não tratamento de uma crise asmática (a asfixia é a principal causa de óbito na quase totalidade dos casos), a adaptação da dose adulta para crianças é uma prática recorrente baseada no conhecimento do clínico, mas com pouca documentação pelos prescritores brasileiros. Embora o benefício clínico desses

medicamentos no tratamento da asma aguda seja bem documentado (BIMESTRAL, 2012).

Antiasmáticos e os anti-histamínicos de uso sistêmico a Loratadina foi prescrita *off label* nesse estudo em 85,3% dos casos (Quadro 1) (GONÇALVES; HEINEK, 2016). Considerando-se que essa indicação não é confirmada nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012, fica evidente a necessidade de educação continuada dos profissionais e padronização de doses com base em estudos de ensaio clínico e, na falta desses, de estudos observacionais (BIMESTRAL, 2012).

A prescrição *off label* não é ilegal, não é absolutamente incorreta e está presente em vários protocolos pediátricos. Porém não existem orientações para auxiliar a prescrição *off label* onde há vários fatores clínicos, de segurança e eficácia que deveriam ser considerados. Além do mais, é necessário que se tenha o consentimento do paciente ou responsável, com o cuidado de evitar a exposição de crianças a riscos supérfluos (LANGEROVÁ; URBÁNEK; VRTAL, 2014).

4.2.4.2 Oncologia

O Ministério da Saúde e as secretarias de saúde não fornecem diretamente medicamentos para o tratamento de câncer, exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo e pelo Mesilato de Imatinibe (Glivec, Novartis) para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal, da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo (ANVISA, 2010).

Os antineoplásicos adequados são fornecidos por protocolo de tratamento ou também chamados esquema de tratamento adotado no estabelecimento de saúde para aquele tipo e subtipo de câncer, em seus diferentes estágios, considerando-se a finalidade terapêutica e as condições físicas e psicológicas do paciente, prescrito por médico capacitado para tal (AQUINO; NOVARETTI; PISCOPO, 2013).

Não se têm a aprovação para todas as indicações, na prática, nas quais são eficazmente utilizadas muitas terapêuticas antineoplásicas comuns, pois geralmente, assim que a patente termina, nenhuma empresa farmacêutica tem qualquer interesse em criar uma extensão às indicações aprovadas. Além disso, são tipicamente negligenciados os tipos de neoplasias mais raras. Considerando esta questão, são atribuídos benefícios às empresas farmacêuticas que procurem obter

aprovação de novos fármacos para doenças raras, os chamados “medicamentos órfãos”. Desta forma, muitos agentes antineoplásicos estão obtendo aprovação com este rótulo (CASALI, 2007; LEROSE et al., 2012).

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

Nesse caso há as demandas judiciais, especificamente com relação aos medicamentos para uso *off label*, é possível que muitas dessas possam ser justificadas pela gravidade do caso, falta de resposta à terapia convencional e falta de opção terapêutica (PAULA, 2010). Assim, conforme ressaltam Pepe et al., (2010), o uso da via judicial para a aquisição de medicamentos pode também favorecer a introdução e utilização de novas tecnologias de forma acrítica, cabendo destacar que parte dos medicamentos “novos” não representa real ganho em eficácia terapêutica, mas pode, inclusive, adicionar eventos adversos inesperados. Dessa forma, o uso de medicamentos sem registro sanitário ou fora das indicações para as quais foram registrados (uso *off label*) pode também significar riscos à saúde.

O quadro 2 a seguir demonstra alguns exemplos de uso *off label* de medicamentos em oncologia.

Quadro 2 - Exemplos de situações *off label* em oncologia.

Medicamento	Tipo de <i>off label</i>	Utilização <i>on label</i>	Utilização <i>off label</i>
Oxaliplatina	Tipo ou subtipo de câncer	Câncer de coloretal	Câncer da mama
Alemtuzumab	Via de administração	Intravenosa	Subcutânea
Paclitaxel	Regime posológico	Cada 3 semanas	Todas as semanas
Trastuzumab	Dose	Dose ajustada ao peso	Dose fixa

Fonte: LEVÊQUE, 2008.

Portanto, de acordo com a maioria dos autores o impacto do UOLM na terapia antineoplásica é benéfico para os doentes (dado que lhes permite o acesso a novos medicamentos), acarretando, contudo, elevados custos financeiros (IRWIN et al., 2012).

4.2.4.3 Gestantes

A gravidez constitui também uma situação única relativamente ao uso de medicamentos. O tratamento da mãe e do feto pode ser feito individualmente embora na prática esta dissociação não seja de todo igual (CARNEIRO; COSTA, 2013).

Os obstetras prescrevem frequentemente fármacos, durante a gravidez, para indicações que não estão presentes na bula. Isto ocorre por múltiplas razões, incluindo prevenção de abortos repetidos, inibição de trabalho de parto prematuro, redução de infeção fetal ou neonatal, redução do risco de pré-eclâmpsia e respetivas complicações e também para extinção do colo e indução do parto. É escassa também nessa população a informação obtida pelos estudos descritos anteriormente, pelo qual a evidência clínica individual e a concordância entre vários especialistas constituem métodos que justificam o UOLM neste grupo. Nem sempre o benefício da mãe corresponde ao benefício do feto, embora o não tratamento da mesma possa implicar um prognóstico ainda mais difícil para o futuro bebê. Portanto, cada paciente deve saber o benefício para si e para o feto bem como os riscos inerentes, sendo também fundamental o consentimento informado, livre e esclarecido (FARMER; RAYBURN, 1997).

Como exemplo temos, durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) não é recomendado. Se for absolutamente necessário, empregasse o fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível. Ibuprofeno é o agente preferencial na gravidez, mas seu uso é *off label*, pois a ausência de investigação não permite aos fabricantes lista-lo como seguro no início da gravidez. Porém, está contraindicado após 30 semanas de gestação pelo risco de fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico (SCHAEFER; PETERS; MILLER, 2007).

No quadro a seguir (Quadro 3) estão descritos outros exemplos de usos de medicamentos *off label* em gestantes.

Quadro 3 - Exemplos de situações *off label* em gestantes.

Medicamento	Utilização <i>on label</i>	Utilização <i>off label</i>
Sulfato de magnésio	Tratamento de hipomagnesemia. Controle de convulsões causadas por uremia aguda, eclampsia e tétano	Trabalho prematuro
Anestésicos voláteis (enflurano, isoflurano, halotano)	Indução e manutenção de anestesia geral e para promover analgesia em partos normais	Contração uterina intra-operatória

Fonte: WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012.

4.2.4.4 Outros usos

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

A questão da obesidade é um assunto relevante no Brasil, em um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde em 2015 revelou que 52,5% dos brasileiros estão acima do peso. A preocupação do governo é devido ao crescimento considerável do número de pessoas com excesso de peso e obesidade, fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, as quais representaram adversidade global de saúde com representatividade em 74% dos óbitos no Brasil em 2012 (NETO et al., 2017).

Com isso, tem-se utilizado da prescrição *off label* para esses casos, exemplificando assim vê-se três substâncias utilizadas dessa forma, a sibutramina, que é uma droga simpaticomimética, inibe a recaptção de serotonina e norepinefrina, aumentando a saciedade, é indicada no tratamento da obesidade de forma *off label*. A fluoxetina, indicada para tratamento da depressão, atua especificamente por intermédio do bloqueio na recaptção da serotonina, que se acredita atuar na capacidade de reduzir a ingestão de alimentos, por isso sua

utilização em dietas de emagrecimento e a metformina, cuja indicação é para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, age na diminuição da produção de glicose pelo fígado e aumento da absorção periférica dessa, elevando o número de receptores da insulina. Não se conhece o porquê da ação da metformina na redução de peso, mas acredita-se que a redução da resistência à insulina promove algumas mudanças no equilíbrio de energia que poderia reduzir a necessidade calórica diária do indivíduo e, conseqüentemente, um menor consumo de alimentos (PEREIRA; RAU, 2013).

Os medicamentos para distúrbios psiquiátricos também são frequentemente usado para indicações *off label*. Pacientes com transtornos psiquiátricos são frequentemente excluídos de ensaios clínicos, e estes distúrbios são inerentemente difícil de estudar. Além disso, muitas vezes não se sabe distinguir os sintomas dependendo da doença e do paciente, que tem levado os prescritores a utilizar medicamentos aprovados para uma condição psiquiátrica em indicações adicionais não aprovadas. Por exemplo, Inibidores seletivos da recaptação da serotonina foram utilizados de forma *off label* para doenças raras ou difíceis de estudar, tais como transtorno de personalidade (borderline) , gagueira, jogo patológico e alcoolismo. Além disso, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (eg, Paroxetina, sertralina e fluoxetina) são considerados tratamentos de primeira linha para a ejaculação precoce, assim sendo mais um uso *Off label* (WITTICH; BURKLE; LANIER, 2012).

A prescrição *off label* também está nos cuidados paliativos, que significa a falta de medicamentos aprovados destinados para o controle dos sintomas, limitando assim o cuidado ótimo do paciente. A palição não é um mercado atraente para medicação, como visto com a maioria dos ensaios clínicos de drogas sendo focado no tratamento da doença, em vez de sintoma. A dificuldade de realização ética de ensaios clínicos em uma população frágil com um estado clínico instável cria outra barreira à investigação, obtendo assim menos ensaios clínicos. Apesar desses desafios, os médicos de cuidados paliativos devem se basear em evidências e em pesquisas de alta qualidade. Uma melhor compreensão dos padrões de uso *off label* de medicamentos na configuração de cuidados paliativos pode ajudar a identificar áreas de pesquisa para o desenvolvimento de medicação nessa população. Examinar o uso de medicamentos com indicações que não tem na bula e as evidências de apoio, também podem facilitar a expansão das indicações de

medicamentos aprovadas comumente utilizadas para o tratamento de sintomas (TOSCANI, 2013).

Foi feito um estudo no Texas em uma unidade de cuidados paliativos agudos avaliando pacientes com câncer avançado. Destes medicamentos, glicopirrolato, haloperidol e clorpromazina foram mais consistentemente prescritos para uso *off label* e foram classificados de acordo com seu nível de evidência. A medicação mais frequentemente usada *off label* foi o haloperidol prescrito em 72% do tempo com um forte nível de evidência para tratar o delírio e insônia e com provas de nível moderado para ansiedade, náuseas e vômitos. O segundo frequentemente prescrito foi a clorpromazina, prescrita em 78% das vezes com um forte nível de evidência para tratar o delírio. Dexametasona foi prescrito 70% do tempo com um forte nível de evidência para tratar a dor, mas também usado para tratar náuseas ou vômitos, falta de apetite e medula espinhal com compressão, sendo esta utilizada com um nível moderado de evidência para o tratamento da obstrução intestinal. O glicopirrolato foi utilizado para tratar secreções excessivas, enquanto a dispnéia foi tratada com um forte nível de evidência usando morfina e hidromorfona (KWON et al., 2017).

Comparado a outros campos da medicina, os cuidados paliativos são relativamente únicos porque os pacientes se encontram em angústia aguda, necessitando de um teste de medicamentos mesmo que a evidência seja limitada. Como principal objetivo, muitos agentes como opióides e corticosteróides são facilmente disponíveis e consideradas eficazes (GOLOCORBIN-KON; ILICKOVIC; MIKOV, 2015). É difícil conduzir ensaios randomizados nessa frágil população. Este processo pode explicar a alta prevalência de uso *off label* nesses casos. Na realidade, mesmo que os ensaios de alta qualidade pudesse confirmar os benefícios dos usos de medicamentos *off label* existentes, pode haver uma falta de incentivo financeiro para que sejam submetidos ao árduo processo de aprovação para a expansão do registro do medicamento para muitos desses. Como resultado, o uso de medicação na qual sua indicação não conste na bula de cuidados paliativos provavelmente permanecerá alto (KWON et al., 2017).

4.2.5 Prescrição *off label* no Brasil e em outros países

De acordo com o Parecer nº 2/16 da assessoria jurídica do CFM quando se fala de uso *off label* sua prescrição pode variar de acordo com o país, o que é uso *off label* hoje pode vir a ser uso aprovado amanhã, mas nem sempre isso ocorrerá. O que é *off label* hoje, no Brasil, pode já ser uso aprovado em outro país. Não necessariamente o medicamento virá a ser aprovado aqui, embora frequentemente isso vá ocorrer, já que os critérios de aprovação estão cada vez mais harmonizados internacionalmente.

No Brasil existem iniciativas isoladas de estabelecimentos de saúde que, ao padronizar medicamentos, criar comissões de farmacologia e outras medidas, que conseguem avaliar o uso de medicamentos *off label*. No Estado de São Paulo, O Centro de Vigilância Sanitária, na área de farmacovigilância, tem por base as notificações de eventos adversos e faz publicar em Diário Oficial Alertas Terapêutico sem Farmacovigilância. No âmbito federal, a resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº9, de 20 de fevereiro de 2015, que tem por objetivo definir procedimentos e requisitos para a feitura de ensaios clínicos com medicamentos, ressalta que os ensaios clínicos pós-comercialização estão sujeitos apenas a notificação de Ensaio Clínico (CARVALHO, 2016)

Na Bélgica, de acordo com o *National Council of the Medical Association* considerando que o uso *off label* pode ser justificado com base no melhor interesse do doente, ou seja, considerado a melhor alternativa terapêutica pronunciou-se sobre esta prescrição de medicamentos. Para que haja esse tipo de prescrição deverá haver uma base científica grande dos resultados esperados. A responsabilidade da utilização *off label* é do prescritor que deverá informar convenientemente o doente dos benefícios e riscos do tratamento e obter o consentimento deste (DONNELL et al., 2012).

Na Holanda, conforme o *Medicines Act*, apenas permite o uso *off label* de medicamentos se este estiver presente em protocolos clínicos bem definidos. A *Medicines Evaluation Board* (MEB) e *Dutch Healthcare Inspectorate* têm desenvolvido, efetivamente, diretrizes no sentido de distinguir a forma correta de utilização *off label* de medicamentos. Esta pressupõe a existência de evidência robusta na sua utilização, a adequada informação dos benefícios e riscos ao doente

e a avaliação da utilização pela MEB (WEYNANTS; SCHOONDERBEEK; WEYNE, 2010).

Há na França imposições de segurança que poderão determinar recomendações temporárias (“*Temporary Recommendations for Use*”), supervisionando a prescrição de determinados medicamentos, cujas indicações terapêuticas ainda não foram aprovadas, ou seja, uso *off label* (EMMERICH et al., 2012).

Por sua vez Portugal, para que um medicamento possa ser comercializado, tem que existir um pedido de AIM feito ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), que zela pela segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos de uso humano, acompanhando e garantindo o preenchimento de determinados requisitos por parte dos intervenientes no processo de criação do medicamento, desde a fase de investigação até ao seu uso. Desta forma, a responsabilidade nesta utilização reside inteiramente no prescritor. A regulação desta prática é, no entanto, passível de se realizar nas comissões de farmácia e terapêutica e/ou de ética, de cada instituição (BARBOSA; MATOS, 2016).

O uso *off-label* de medicamentos coloca desafios concretos e problemáticos aos profissionais de saúde e doentes. Portanto, um dos maiores desafios de uma agência reguladora reside em definir o equilíbrio ideal entre um rápido acesso ao mercado de medicamentos com novas indicações terapêuticas e a correta avaliação do seu benefício-risco, ainda que, por vezes, estes careçam de informação completa (LEVEQUE, 2008).

4.2.6 Riscos e benefícios do uso *off label*

A prescrição *off label* é uma realidade, com a qual nos deparamos diariamente, manifestamente complexa e que merece atenção e precaução. Gillick (2009) cita alguns benefícios obtidos com o uso *off label* de medicamentos tais como a descoberta de novas indicações importantes com a flexibilização do uso, essencial para áreas como pediatria evitando o processo demorado e caro de se alterar as aprovações do registro de um medicamento.

Permite inovação na prática clínica, fornecendo aos pacientes e prescritores acesso precoce a medicamentos potencialmente valiosos e permitindo novas práticas baseadas em evidências emergentes, assim como pode ser a única opção

disponível para certas condições, quando o tratamento aprovado não foi eficaz (STAFFORD, 2008).

O uso *off label* também pode promover avanços dos conhecimentos a respeito do medicamento, principalmente no caso de doenças que não são tão frequentes na população ou raras onde os altos custos do processo de regulamentação não despertariam interesse do fabricante tendo em vista o pequeno mercado. Neste contexto, os pacientes que sofrem destas enfermidades podem estar sendo privados de tratamentos que trazem grandes benefícios. Pode-se incluir neste caso também pacientes não responsivo à terapia padrão ou sem alternativas de tratamento (TABARROK, 2009).

Igualmente, o medicamento pode ser prescrito para pacientes que apresentam um quadro mais grave ou menos grave da doença ou para situações que causem sintomas semelhantes. Pode ser aprovado para uma condição e prescrito para outra condição na qual apresente similaridade genética ou fisiológica. Aplicações *off label* podem surgir através de um processo de pesquisa ou "descoberta de campo", em que os prescritores identificam novas aplicações (DRESSER; FRADER, 2009).

Por outro lado, existem os riscos envolvidos nessa prática, onde Paula et al., (2011) descreve que essa liberdade de prescrição possui algumas desvantagens, que pode expor o paciente aos riscos de eventos adversos como a falta de avaliação completa sobre segurança e eficácia para determinada condição clínica e os altos custos, além de não incentivar a realização de estudos mais rigorosos pelo fabricante. A mesma elucida que a medicação *off label* em pacientes infanto-juvenil tem consequências, pois uma prescrição de medicamento adulto para um paciente pediátrico, baseando-se apenas na condição de peso, pode ser considerado pouco seguro quando não se tem o suporte e informação concreta para a indicação. Isso leva à insegurança e dilema por parte dos prescritores, considerando-se que sem informações sobre a segurança e eficácia podem existir complicações devido às RAMs, porém, deixar o paciente sem terapêutica também pode ser prejudicial, sendo a prescrição *off label* imprescindível em alguns casos.

Também, a falta de formas farmacêuticas adequadas faz com que ocorram adaptações que se não forem realizadas adequadamente podem acarretar riscos de inexatidão de dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade,

incompatibilidades, interações, diminuição da eficácia e baixa adesão dos pacientes devido ao sabor e aos riscos (CABRAL; HUF; SOUZA, 2009).

Além disso, em casos como de comprimidos revestidos, e este revestimento tiver como função proteger a substância ativa da degradação devido à ação do suco gástrico, a sua pulverização não constitui uma opção tecnicamente correta (PINTO; BARBOSA, 2008). Uma formulação ideal deve ser preparada e baseada em informações científicas que respaldem este preparo com determinação do prazo de validade. Contudo, essa não é a realidade observada, que pela carência de apresentações adequadas, verifica-se mais frequentemente, a adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e a prescrição de formulações magistrais sem bases científicas. Neste contexto, a falta de produtos com características adequadas pode ser um importante fator de risco para RAMs e intoxicações (DA COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

De acordo com os autores, é válido investir na prescrição *off label* haja vista os benefícios que podem trazer, contudo, deve haver cautela e atenção redobrada para que o risco não seja maior do que o benefício, mas não se deve ficar passível sabendo-se que, muitas vezes, o erro pode levar ao acerto e na ciência é por meio dos experimentos que se conseguem realizar grandes feitos (PEREIRA; RAU, 2013).

4.2.7 Regulação da prática *off label*

O uso *off label* não é apenas uma escolha ou decisão pessoal do prescritor, trazendo pra se o risco do ato sem qualquer interferência governativa ou regulamentar. Esta decisão levanta questões potenciais, pois pode reduzir a oportunidade de obter dados rigorosos, de forma a avaliar adequadamente a segurança e eficácia da utilização *off label*. Se esta for generalizada, poderão existir menos incentivos para a realização de ensaios clínicos (GURA; RATNER, 2008).

Para que houvesse a regulação da prática *off label* seria suficiente a justificativa por si só do conflito entre a autonomia individual e o benefício social. Entretanto, há o fato das agências regulamentares não quererem e nem poderem interferir na prática de prescrição médica. Desta forma, na ausência de regras vinculativas, a revisão da literatura existente é a única forma de considerar que a

prescrição *off label* possa ser adequada, ainda que não seja legítima: os prescritores não estão “presos” a bula do medicamento porque o tratamento farmacológico é governado pelo princípio da liberdade de prescrição (KILLICK; BERGHE, 2009).

Além disso, essa liberdade não é ilimitada e os prescritores devem ter em consideração as suas responsabilidades e deveres profissionais. Por outro lado, o julgamento clínico poderá não ser suficiente para determinar a melhor opção terapêutica para o doente com consequências éticas e legais, resultado da possível variabilidade da prescrição e da inexistência de diretrizes que orientem a prescrição *off label* de medicamentos. Deste fato, resulta, a necessidade de vigorarem boas práticas de prescrição que definam e determinem o que se entende por uma prescrição adequada e de qualidade e, por outro, a inclusão nas normas de orientação clínica casos de utilização *off label*, sempre que a evidência seja suficientemente robusta para a justificar (DRESSER; FRADER, 2009).

Nessa perspectiva, algumas iniciativas já foram criadas em outros países de forma a responder a esta necessidade, como exemplo temos o *Medical Council of New Zealand*. Este guia oferece indicações sobre práticas adequadas para uma prescrição de qualidade, nomeadamente a avaliação da história clínica do doente, a obtenção do consentimento informado, a informação aos doentes sobre as alternativas terapêuticas de acordo com os benefícios potencialmente esperados e os riscos conhecidos. Semelhantemente importante será a discussão e escolha partilhada da opção terapêutica entre prescritor e doente e a notificação de reações adversas identificadas (MOSSIALOS; MRAZEK; WALLEY, 2004; GAZARIAN et al., 2006; KILLICK; BERGHE, 2009; DRESSER; FRADER, 2009).

Entretanto, a legalidade da prescrição *off label* e a incompetência para controle direto sobre esse tipo de prescrição não retira da autoridade sanitária meios de intervenção. No Brasil, o controle pode ser feito no processo de registro de produtos, na vigilância pós-comercialização, na aprovação para concessão de patentes, e no controle da propaganda direcionada principalmente aos prescritores, elos da cadeia produção-consumo onde a vigilância sanitária atua legalmente. Como comparação, pode-se ver a experiência norte-americana que delega a responsabilidade pela concessão de patentes a um órgão específico, sem a consultoria da autoridade sanitária (NOBRE, 2013).

No que diz respeito à prescrição de medicamentos *off label* e para além do preconizado anteriormente, os prescritores deverão averiguar a existência de outras

alternativas aprovadas e disponíveis para a necessidade terapêutica identificada, avaliar a robustez da evidência de eficácia e segurança disponível sobre a utilização que se pretende prescrever, tomar responsabilidade pela prescrição, monitorizar e acompanhar a evolução clínica do doente (GAZARIAN et al., 2006).

É possível afirmar que a prescrição de medicamentos *off label*, por mais que não seja uma prática legalizada em muitos países, se tornou muito frequente, onde em alguns casos é a única alternativa. Porém é evidente a carência de estudos sobre o tema, dificultando assim a prescrição do medicamento, pois em muitos casos é nesses estudos que o prescritor se baseia para o tratamento. Nota-se também o desconhecimento da população a respeito do tema, então é bastante importante o consentimento informado que obriga os prescritores a comunicar de forma perceptível, aos seus pacientes, toda a informação relevante sobre o tratamento proposto, incluindo riscos e benefícios, prognósticos e alternativas.

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

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Mostrou-se que os órgãos controladores, vinculados ao Ministério da Saúde e ao SUS, como a ANVISA entre outros, que compõem a vigilância sanitária. São os responsáveis pela legislação que regulamenta a obrigatoriedade de acompanhamento da bula para qualquer tipo de medicação como documento oficial sanitário, possuem atribuições de farmacovigilância, como ações de fiscalização, autorização, inclusão ou exclusão dos medicamentos após os procedimentos de certificação sobre a eficácia e eficiência desses, atribuindo também a esses órgãos criar meios cabíveis para uma vigilância pós-comercialização.

Em uma forma geral, as discussões em torno da utilização *off label* apresentam os contornos de um tema global com impacto internacional e comum aos países com sistemas de saúde e ambientes regulamentares evoluídos. Embora se revista de um caráter de exceção e sua utilização seja limitada, seu uso considera-se por vezes imprescindível e inevitável.

Em outro ponto discutido, vê-se a necessidade de realizar pesquisas científicas e estudos controlados para o grupo específico de crianças, doentes oncológicos e gestantes, por suas características biofisiológicas, precisando que a indústria farmacêutica conduza ensaios clínicos e submeta informações para uso de novos medicamentos. Essa necessidade foi observada principalmente em pacientes pediátricos, rotulados como “órfãos terapêuticos”, os quais são mais suscetíveis à interação medicamentosa e administração de medicamentos fracionados e padronizados, deixando-se de observar constituições individuais, como visto nas pesquisas realizadas para esse público, percebendo-se como uma prática recorrente

desenvolvida por prescritores em que não há a recomendação e nem autorização para o uso em crianças.

A escolha pelo uso *off label* assim como a liberdade de prescrição, podem conduzir a vantagens importantes, como permitir inovação na prática clínica (quando o tratamento aprovado não foi eficaz particularmente), prover aos pacientes e prescritores acesso precoce a medicamentos potencialmente valiosos e permitir aos prescritores a adoção de novas práticas baseadas em evidências emergentes e, em alguns casos, pode ser a única opção disponível para certas condições. Ao mesmo tempo, essa liberdade possui algumas desvantagens, como o não incentivo a realização de estudos mais rigorosos pelo fabricante, a falta de avaliação completa sobre segurança e eficácia para determinada condição clínica, os altos custos e expor o paciente aos riscos de eventos adversos.

Sendo assim, é importante que se tenha uma abordagem cada vez mais centrada no doente e não no fármaco. Nessa fase, a contribuição do farmacêutico é de suma importância para o paciente, onde o farmacêutico pode ponderar benefícios e riscos quando se opta pela prescrição *off label*.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos**. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 25 de Abril de 2017. Acesso em: 25 de Abril de 2017.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **O acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS**. Departamento de atenção especializada (DAE). Nota técnica, 22 de novembro de 2010. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=35514>. Acesso em: 17 de Abril de 2017.

AQUINO, M. R.; NOVARETTI, S.; PISCOPO, M. C. Z. Medicamentos Antineoplásicos e a ANVISA: O caso Lenalidomida. **RAHIS**, v. 10, n. 3, 2013.

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cadernos ibero-americanos de direito sanitário**, v. 5, n. 3, p. 157-179, jul./set. 2016.

BOOS, J. Off label use—label off use?. **Ann Oncol**, v.14, p. 1, p. 1-5. May. 2003.

BOTELHO, L. L. R.; DE ALMEIDA CUNHA, C. C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências**. Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil, Brasília, 27 jan. 1999.

BRASIL. Resolução RDC nº 47 de 08 de setembro de 2009. **Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde**. Diário Oficial da Republica Federativa do Brasil, Brasília, 09 set. 2009. Disponível em: <http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_pesq_consulta.cfm>. Acesso em: 18 de abril de 2017.

BIMESTRAL, Publicação. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. Suplemento 1, 2012.

CABRAL, L. M.; HUF, G.; SOUZA, A. H. A. Current practices on the use of sildenafil citrate for pulmonary arterial hypertension in Brazilian hospitals. **BMC research notes**, v. 2, n. 1, p. 30, 2009.

CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 9, p. 681-686, 2013.

CARVALHO, M. O desafio do uso off label de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 1-2, 2016.

CASALI, P. G. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). **Annals of Oncology**, v. 18, n. 12, p. 1923-1925, 2007.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Resolução CFM nº 1.931**, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica. Disponível em: <<http://www.cremers.org.br/pdf/novocodigoeticamedico.pdf>>. Acesso em: 18 de Abril de 2017.

DA COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 57-66, 2009.

DA COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of Drug Preparations for Use in Children in Brasil. **J.Pediatr**, Rio de Janeiro. v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R.; DE SOUZA, M. T. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

DE ABREU FERREIRA, L.; DA CUNHA IBIAPINA, C.; MACHADO, M. G. P.; FAGUNDES, E. D. T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

DRESSER, R.; FRADER, J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. **The Journal of Law, Medicine & Ethics**, v. 37, n. 3, p. 476-486, 2009.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediat Port**, v. 39, p. 17-22, 2008.

DONNELL, P.; VOICE, E.; SMITH, N.; UPTON J. Off-label Use and Promotion: Risks and Potential Liability. **European Voice**. p. 1–23., 2012.

EMMERICH, J.; DUMARCET, N.; LORENCE, A.; KESSELHEIM, A. S. France's new framework for regulating off-label drug use. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 14, p. 1279-1281, 2012.

ESCOVAL, A.; VALONGO, A. S.; CARNEIRO, Â.; CARNEIRO, A. V.; ALCOBIA, A.; MARQUES, F. B.; GOUVEIA, M. Prescrição de medicamentos off-label. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 3, n. 3, p. 34-36, 2011.

FARMER, K. C.; RAYBURN, W. F. Off-label prescribing during pregnancy. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 24, n. 3, p. 471-478, 1997.

FITZGERALD, A. S.; O'MALLEY, P. G. Staying on track when prescribing off-label. **American family physician**, v. 89, n. 1, p. 4, 2014.

FUJITA, P. L.; MACHADO, C. J. S.; DE OLIVEIRA, T, M. A bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 1, p. 277-292, 2014.

GAZARIAN M.; KELLY M.; MCPHEE JR.; GRAUDINS LV.; WARD RL.; CAMPBELL TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Medical Journal of Australia**, v. 185, n. 10, p. 544, 2006.

GAZARIAN, M. Off-label use of medicines in the paediatric population: recommendations for assessing appropriateness. **WHO discussion paper for consultation**, v. 7, 2007.

GILLICK, M. R. Controlling Off-label Medication Use. **Annals of Internal Medicine**. United States, v. 150, n. 5, p. 344-347, mar. 2009.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016.

GURA, T.; RATNER, M. Off-label or off-limits?. **Nature biotechnology**, v. 26, n. 8, p. 867-875, 2008.

GOLOCORBIN-KON, S.; ILICKOVIC, I.; MIKOV, M. Reasons for and frequency of off-label drug use. **Medicinski preglad**, v. 68, n. 1-2, p. 35-40, 2015.

HOLLOWELL, B. D.; MEADOWS, W. A. 'Off-label' drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. **International journal of impotence research**, v. 20, n. 2, p. 135-144, 2008.

INFARMED, I. P.; SAÚDE, M. **ACSS-Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**, 2014. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS ARQUIVO>>. Acesso em: 17 de Abril de 2017.

IRWIN, B.; HIRSCH, B.R.; SAMSA, G. P.; ABERNETHY, A. P. Conflict of interest disclosure in off-label oncology clinical trials. **Journal of oncology practice**, v. 8, n. 5, p. 298-302, 2012.

JUNGES, F.; RAMOS, K.S. **O uso off label de medicamentos e a busca por evidências orientadoras de conduta: uma abordagem necessária**. Caderno de artigos da 7ª mostra de produção científica da pós-graduação *lato sensu* da PUC Goiás. Goiânia, outubro, 2012.

KALIS, J. A.; PENCE, S. J.; MANCINI, R. S.; ZUCKERMAN, D. S.; INECK, J. R. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. **Journal of Oncology Practice**, v. 11, n. 2, p. e139-e143, 2015.

KILLICK, J.; BERGHE, P. Does promoting off-label use of medicines on budgetary grounds risk jeopardising the integrity of the marketing authorisation requirement system. **Pharmaceutical Law Insight**, v. 6, n. 1, 2009.

KWON, J. H.; KIM, M. J.; BRUERA, S.; PARK, M.; BRUERA, E.; HUI, D. Off-label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. **Journal of Pain and Symptom Management**, 2017

KIMLAND, E. **Drug treatment in children with focus on off-label drug use.** Institutionen för laboratoriemedicin/Department of Laboratory Medicine, 2010.

LANGEROVÁ, P.; VRTAL, J.; URBÁNEK, K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. **Italian journal of pediatrics**, v. 40, n. 1, p. 12, 2014.

LATHAM, S. R. Speaking off label. **Hastings Center Report**, v. 40, n. 6, p. 9-10, 2010.

LEROSE, R.; MUSTO, P.; AIETA, M.; PAPA, C.; TARTARONE, A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 505-512, 2012.

LEVEQUE, D. Off-label use of anticancer drugs. **The lancet oncology**, v. 9, n. 11, p. 1102-1107, 2008.

LIBERATO, E.; SOUZA, P. M.; SILVEIRA, C. A. N.; LOPES L.C. Fármacos em Crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006**. p. 18-25. Brasília, 2008.

MOSSIALOS, E.; MRAZEK, M.; WALLEY, T. **Regulating Pharmaceuticals In Europe: Striving For Efficiency, Equity And Quality: Striving for Efficiency, Equity and Quality.** McGraw-Hill Education (UK), 2004.

NETO, D. C.; SOUZA, A. P. B.; PILONETTO, R. L.; HELLER, T. M. O Uso Off Label de Psicotrópicos no Tratamento da Obesidade. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 2, Vol. 16. p. 308-320, Março de 2017.

NOBRE, P. F. S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. **Ciênc. saúde coletiva**, vol.18 n.3, Março. 2013.

NOVAK, E.; ALLEN, P. J. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. **Pediatric nursing**, v. 33, n. 1, p. 64, 2007.

O'MALLEY, P. G. What does off-label prescribing really mean?. **Archives of internal medicine**, v. 172, n. 10, p. 759-760, 2012.

PATEL, H.; BELL, D.; MOLOKHIA, M.; SRISHANMUGANATHAN, J.; PATEL, M.; CAR, J.; MAJEED, A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. **BMC clinical pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 9, 2007.

PAULA, C. Silva. **Uso off label de medicamentos: análise das demandas judiciais no CEMEPAR e conduta dos farmacêuticos no Paraná**. 144 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

PAULA, C. S.; SOUZA, M. N.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Uso *off label* de medicamentos em crianças e adolescentes. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v. 32, n.2, p. 217-223, 2011.

PARECER Nº 2/16. Assessoria Jurídica do Conselho Federal de Medicina. **Uso off label de medicamentos (fora da indicação de bula ou protocolo)**. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2016/2_2016.pdf>. Acesso em: 10 de maio de 2017.

PEPE, V.L.E.; FIGUEIREDO, T.A.; SIMAS, L.; OSÓRIO-DE-CASTRO, S.G.C.; VENTURA, M. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, ago. 2010.

PEREIRA F. **O uso off-label de medicamentos – as fronteiras entre evidência, inovação e regulação**. 116 f. Tese (Mestrado em regulação e avaliação de medicamentos e produtos de saúde) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

PEREIRA, S.; RAU, C. A prática *off label* e os riscos associados à terapia medicamentosa sem orientação médica. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.34, n. 1, p. 101-108, 2013.

PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. **Arquivos de Medicina**, v. 22, n. 2-3, p. 75-84, 2008.

PORTO, D. T. G. **Implantação de práticas seguras para distribuição e dispensação de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital oncológico da rede sentinela**. 47 f. Tese (Monografia) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.

RADLEY, D. C.; FINKELSTEIN, S. N.; STAFFORD, R. S. Off-label prescribing among office-based physicians. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 9, p. 1021-1026, 2006.

SCHAEFER, C.; PETERS, P. W. J.; MILLER, R. K. (Ed.). **Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment**. Academic Press, 2014.

SILBERSTEIN, S. D.; HOLLAND, S.; FREITAG, F.; DODICK, D. W.; ARGOFF, C.; ASHMAN, E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. **Neurology**, v. 78, n. 17, p. 1337-1345, 2012.

SOARES, C. B.; HOGA, L. A.; PEDUZZI, M.; SANGALETI, C.; YONEKURA, T.; SILVA, D. R. Integrative review: concepts and methods used in nursing. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014.

STAFFORD, R. S. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 14, p. 1427-1429, 2008.

TABARROK, A. From off-label prescribing towards a new FDA. **Medical Hypotheses**, v. 72, p. 11-13, 2009.

TOSCANI, F. Prescribing in palliative care A quest for appropriateness. **Palliative Medicine**, v. 27, n.4, p. 293–294, 2013.

WERTHEIMER, A. Off-label prescribing of drugs for children. **Current drug safety**, v. 6, n. 1, p. 46-48, 2011.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. **Mayo Clinic Proceedings**, p. 982-990, 2012.

WEYNANTS, L.; SCHOONDERBEEK, C.; WEYNE, C. Off-label use and promotion: risks and potential liability. **Bio-Science Law Review**, v. 11, n. 4, p. 115-30, 2010.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 982-990, 2012.