

Ronise Martins Santiago<sup>1</sup>  
Jaqueline Nunes Nekel<sup>1</sup>  
Daniella Matsubara da Silva<sup>2</sup>  
Marcelo Del Olmo Sato<sup>3</sup>

## MEDICAMENTOS OFF LABEL EM UMA UNIDADE DE TERAPIA PEDIÁDRICA

OFF LABEL MEDICATIONS IN A PEDIATRIC THERAPY UNIT

### MEDICAMENTOS OFF LABEL EN UNA UNIDAD DE TERAPIA PEDIÁDRICA

#### RESUMO

Esta pesquisa transversal teve como objetivo, realizar a classificação dos medicamentos padronizados em um hospital infantil quanto ao seu uso *off label*, através da avaliação dos medicamentos prescritos aos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Identificou-se que do total de 6.091 medicamentos prescritos, 3.041 foram utilizados de forma *off label*, representando 49,9% dos medicamentos prescritos, sendo 64,0% dos medicamentos *off label* de via de administração, 30,5% por faixa etária e 5,5% de indicação farmacológica. Concluiu-se com este estudo que, uma grande quantidade de medicamentos foi utilizada *off label* em crianças.

**Palavras-chave:** *off label*; pediatria; hospital infantil

#### ABSTRACT

This cross-sectional study aimed to classify standardized drugs in a children's hospital regarding their off-label use, through the evaluation of the drugs prescribed to patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. It was identified that of the total of 6.091 prescribed drugs, 3.041 were used off-label, representing 49.9% of the drugs prescribed, 64.0% of the drugs being off-label for the administration route, 30.5% for the age group and 5.5% of pharmacological indication. It was concluded with this study that, a large amount of drugs was used off label in children.

**Keywords:** *off label*; pediatrics; children's hospital

#### RESUMEN

Esta investigación transversal tuvo como objetivo, realizar la clasificación de los medicamentos estandarizados en un hospital infantil en cuanto a su uso fuera de la etiqueta, a través de la evaluación de los medicamentos prescritos a los pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Se identificó que del total de 6.091 medicamentos prescritos, 3.041 fueron utilizados de forma *off label*, representando el 49,9% de los medicamentos prescritos, siendo el 64,0% de los medicamentos *off-label* de vía de administración, el 30,5% por grupo de edad y 5,5% de indicación farmacológica. Se concluyó con este estudio que, una gran cantidad de medicamentos se utilizó fuera de la etiqueta en los niños.

**Palabras clave:** *off label*; pediatría; hospital infantil

Recebido em: 05/03/17

Aceito em: 30/06/17

Autor para Correspondência:  
Ronise Martins Santiago  
UNIANDRADE  
E-mail:  
mdosato@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a prescrição *off label* de medicamentos é uma prática recorrente no Brasil. O uso *off label* é determinado quando um medicamento é prescrito em condições diferentes daquelas preconizadas em bula, referentes à indicação terapêutica, via e frequência de administração, posologia, idade e apresentação; enquanto que os fármacos não aprovados (*unlicensed*) são os não licenciados para uso em crianças como um todo<sup>1-2</sup>.

Em geral, os profissionais médicos e pediatras utilizam uma terapia farmacológica baseado em suas experiências e julgamentos. Considerando-se as características fisiológicas da criança, incluindo seu período de desenvolvimento e critérios farmacocinéticos dos fármacos, os quais são muito diferenciados nesses indivíduos<sup>3-4</sup>.

Em um estudo realizado por Bellis et al.<sup>5</sup>, ao analisar 1.388 pacientes pediátrico os autores constataram que a prescrição de medicamentos *off label* é um fator de risco para reações adversas a medicamentos. Grande parte dos medicamentos utilizados nesse público não foi submetida a testes clínicos, devido aos desafios relacionados às questões éticas, pelo alto custo ou até pelo longo período que um estudo pode demandar. Logo, alguns medicamentos são utilizados mesmo sem terem licença para uso em criança<sup>6</sup>.

Diante do exposto, este estudo objetivou identificar os principais medicamentos padronizados em um hospital infantil, utilizados de maneira *off label*, classificando-os como: *off label* de faixa etária, de via de administração ou de indicação farmacológica.

## METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo transversal, realizado em um hospital infantil público, do estado do Paraná, que possui um total de 71 leitos ativos e atende exclusivamente pacientes menores de 18 anos, com nível de atendimento de média a alta complexidade.

A amostra foi não probabilística. Foram feitos levantamentos de quantos e quais medicamentos foram utilizados de forma diferente daquela descrita pelo fabricante, denominando o uso *off label*.

Todos os medicamentos padronizados da instituição, foram descritos em uma planilha do Microsoft Excel. Através de uma análise quantitativa os medicamentos foram classificados de acordo com a sua forma farmacêutica, via de administração, recomendação farmacológica e faixa etária indicada na bula de cada medicamento.

Posteriormente, foram analisadas as segundas vias das prescrições médicas dos pacientes internados na UTI entre os meses de Fevereiro e Março de 2016. A identificação dos medicamentos prescritos de maneira *off label*, considerou como base a classificação dos medicamentos padronizados, realizada anteriormente. Os medicamentos foram então avaliados quanto a via de administração, a forma farmacêutica, a classe terapêutica, a idade e o CID (Classificação internacional de Doenças) do paciente, para finalmente serem classificados como *off label* de faixa etária, de via de administração e/ou de indicação farmacológica.

Os resultados obtidos foram armazenados e processados através do programa Microsoft Office Excel 2010. Sendo este estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Uniantrade pelo parecer número 1.683.665 e do Hospital do Trabalhador de Curitiba pelo parecer número 1.632.080.

## RESULTADOS

De acordo com os resultados o hospital possuía 294 medicamentos padronizados (excluindo-se os medicamentos manipulados). Desses, constatou-se que a maioria são de uso injetável, seguido pelos medicamentos de uso oral, um total de 120 e 103, respectivamente. Em relação as prescrições, foram analisadas 473 prescrições dos pacientes, totalizando 6.100 medicamentos prescritos. Considerando o atendimento médio de 7 a 9 pacientes por dia, resultando em uma média de 10 medicamentos prescritos por paciente.

Do total das 473 prescrições analisadas, 407 eram de pacientes do sexo feminino e 66 do sexo masculino, resultando em um total de 6.091 medicamentos prescritos nos meses de fevereiro e março.

Pode-se observar que a via endovenosa e a via sonda foram as predominantes em ambos os meses estudados, representando 47,4% e 31,4% respectivamente das prescrições totais.

Relacionado as prescrições *off label*, identificou-se que 3.041 medicamentos foram prescritos de forma *off label*, representando 49,9% dos medicamentos prescritos, sendo 1.947 medicamentos *off label* de via de administração (64,0%), 927 por faixa etária (30,5%) e 167 de indicação farmacológica (5,5%).

Identificou-se que os medicamentos *off label* de via de administração, eram representados pelos medicamentos utilizados via sonda (pois de acordo com a bula seu uso seria oral), e pelos medicamentos prescritos por via sublingual, pois foi identificado que as 30 prescrições de via sublingual foram para o mesmo medicamento, a atropina, um antagonista muscarínico de uso endovenoso, que foi classificado tanto como um *off label* de via, como um *off label* de indicação farmacológica.

No mês de fevereiro os medicamentos prescritos *off label* de faixa etária, caracterizado por medicamentos de uso exclusivo adulto ou de uso adulto e pediátrico a partir de determinada faixa etária, foram: morfina 1mg/mL solução injetável (106), alizaprida 25 mg/mL sol injetável (80), omeprazol 40mg/mL solução injetável (52), cetamina 50mg/mL solução injetável (40), ciprofloxacino 250mg comprimido (30), clorexidina enxaguatório bucal (29), captopril 12,5 mg comprimido (19), espironolactona 25 mg comprimido (14), norepinefrina 2 mg/mL solução injetável (13), lorazepam 1 mg comprimido (12), nistatina pomada dermatológica (11), clonidina 150mcg/mL (10), Piperacilina 4g + tazobactam 0,5g pó para solução injetável (8), complexo B gotas (8), suxametônio 100 mg pó para solução injetável (6), propofol 10 mg/mL solução injetável (6), carvedilol 3,125 mg comprimido (4), fluconazol 2mg/mL (3), ácido ursodesólico 50mg comprimido (3) e metronidazol 40mg/mL solução oral (1).

Já dentre os 89 medicamentos utilizados *off label* de indicação farmacológica, podemos citar os seguintes medicamentos: azitromicina 40 mg/mL suspensão oral (38), atropina 0,25mg/mL solução injetável (30), nistatina creme vaginal (11) e cefalexina 250mg/5mL suspensão oral (10).

No mês de março as 472 prescrições *off label* de faixa etária correspondem aos seguintes medicamentos prescritos: morfina 1mg/mL solução injetável (143), alizaprida 25mg/mL solução injetável (135), omeprazol 40mg injetável (59), clorexidina enxaguatório bucal (31), carvedilol 3,125 mg comprimido (31), ácido ursodesólico 50mg comprimido (25), dipirona 500mg/mL – solução injetável (21), heparina 5000 UI/mL solução injetável (9), gentamicina 40 mg/mL solução injetável (7), propofol 10mg/mL solução injetável (6), complexo B gotas (2), tiopental 500mg pó para solução injetável (2) e suxametônio 100 mg pó para solução injetável(1).

Observou-se que tanto no mês de fevereiro, quanto no mês de março o uso *off label* de via de administração refere-se aos mesmos medicamentos de uso via sonda e sublingual. Assim como aos três primeiros medicamentos prescritos *off label* de faixa etária (morfina, alizaprida e omeprazol).

O uso *off label* de indicação farmacológica também se manteve parecido, a diferença é que não houve prescrição de nistatina. Mantiveram-se as prescrições de azitromicina (35), atropina (25) e cefalexina (18), para as mesmas finalidades do mês anterior. O uso *off label* de indicação esta descrito na Tabela 2:

Em março foram analisadas 43 prescrições médicas a mais que fevereiro, sendo prescritos 1.067 medicamentos a mais que no mês anterior, entretanto, o número de medicamentos de uso *off label* foi maior no mês de fevereiro (56,4%), quando comparada ao mês de março (45,7%).

**Tabela 2:** Medicamentos prescritos off label de indicação farmacológica no mês de fevereiro

Medicamento	Uso (de acordo com a bula)	Uso off label
Azitromicina 200mg/mL (suspensão oral)	É indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis; do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia; infecções da pele e tecidos moles; otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. Também é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a Chlamydia trachomatis e no tratamento de cancro devido a Haemophilus ducreyi, e em infecções genitais não complicadas devido a Neisseria gonorrhoeae sem resistência múltipla.	Utilizado para Broncodisplasia Pulmonar, seu uso é contínuo em dias alternados (segundas, quartas e sextas-feiras)
Atropina 0,25mg/mL (solução injetável)	A atropina é um alcalóide natural da beladona e possui ação anticolinérgica e antiespasmódica. É indicado como coadjuvante no tratamento de úlcera péptica, doenças espásticas do trato gastrointestinal e biliar, no tratamento da hipermotilidade do cólon, no tratamento sintomático de enfermidades do aparelho geniturinário, como medicação pré-anestésica para reduzir a salivação e a secreção do trato respiratório e para bloquear o reflexo inibitório vagal no coração durante a introdução da anestesia e intubação, no tratamento de arritmias ou bradicardia sinusal severa e síncope devido à hiperatividade do reflexo sino-carotídeo, no controle do bloqueio cardíaco atrioventricular decorrente de um aumento da atividade vagal, como coadjuvante em radiografias gastrintestinais, no tratamento de parkinsonismo, na profilaxia e tratamento de intoxicações por inibidores da colinesterase, drogas colinérgicas e muscarina.	Utilizado para sialorréia, via sublingual, (além de ser off label de indicação, também é off label de via por se tratar de um medicamento injetável) na posologia de 2 gotas a cada 6 horas
Nistatina 100.000UI/4g (Creme vaginal)	É indicado para o tratamento de candidíase vaginal	Utilizado para assaduras, impedindo a proliferação de fungos em regiões lesionadas
Cefalexina 250mg/5mL (suspensão oral)	Indicada para o tratamento das seguintes infecções quando causadas por cepas sensíveis dos seguintes micro-organismos: Sinusites bacterianas causadas por estreptococos, S. pneumoniae e Staphylococcus aureus (somente os sensíveis à meticilina); Infecções do trato respiratório causadas por S. pneumoniae e S. pyogenes; Otite média devida a S. pneumoniae, H. influenzae, estafilococos, estreptococos e M. catarrhalis; Infecções da pele e tecidos moles causadas por estafilococos e/ou estreptococos; Infecções ósseas causadas por estafilococos e/ou P. mirabilis; Infecções do trato geniturinário incluindo prostatite aguda, causadas por E. coli, P.mirabilis, e Klebsiella pneumoniae; Infecções dentárias causadas por estafilococos e/ou estreptococos.	Profilaxia para infecção do trato urinário em pacientes com mal formações das vias urinárias, sendo usado contínuo em dias alternados como a azitromicina.

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo constatamos que em média 50,9% dos medicamentos foram utilizados *off label*. No qual, 30,5% *off label* de faixa etária, 63,9% de via de administração e 5,5% de indicação farmacológica.

Quanto ao uso *off label*, Fagundes e colaboradores (2011), descreveram em seu estudo realizado em uma UTI pediátrica que dos 1.054 itens de prescrição avaliados, cerca de 23,4% eram de uso *off label*. Outro estudo realizado em um hospital terciário na Índia por Bavdekar et al.<sup>7</sup>, que avaliaram 2.000 prescrições, observou-se que 1045 (50,62%) tinham alguma forma de uso *off label*. Resultados próximos aos identificados no mês de fevereiro (56,4%) nessa pesquisa. Em adição, Dias et al.<sup>6</sup>, avaliaram o uso *off label*, em um hospital público brasileiro, que evidenciou que cerca de 45,8% dos pacientes receberam, em algum momento da internação hospitalar, medicamento *off label*, o que se assemelha ao resultado obtido no mês de março nessa pesquisa (45,7%).

Quanto à via de administração, em UTIs a utilização de cateteres para infusão de soluções ou medicamentos é extremamente comum, dado à gravidade dos pacientes internados, visto que a via endovenosa introduz diretamente na corrente sanguínea, possibilitando uma ação imediata e a infusão de grandes volumes no paciente<sup>8,9</sup>. Em um estudo realizado em um hospital infantil na Holanda, por Jong et al.<sup>10</sup>, dos 2139 medicamentos prescritos para 238 crianças, desde o nascimento até os dezessete anos, 760 (36%) foram modificados pela farmácia hospitalar para se adequar as necessidades do paciente relacionados à via de administração. Outro estudo realizado por Carvalho et al.<sup>11</sup>, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, demonstrou que 88,8% dos medicamentos destinados à administração via oral estavam sendo prescritos para administração via sonda de nutrição.

Em nosso estudo constatamos que todos os medicamentos prescritos

via sonda, eram *off label*, pois não constava na bula indicação de uso por esta via de administração.

Quanto ao uso *off label* de faixa etária, tanto no mês de fevereiro, como no mês de março, o medicamento mais prescrito foi a morfina 1mg/mL, resultado próximo a um estudo realizado por Ferreira et al.<sup>12</sup>, que demonstrou que este é um medicamento de alta prevalência de prescrição em um hospital pediátrico do sudoeste do Brasil. Os analgésicos opióides, como a morfina, são classificados como medicamentos potencialmente perigosos, por apresentarem margem de segurança estreita e consequentemente, maior suscetibilidade de causar danos aos pacientes<sup>13-14</sup>.

Sobre o uso *off label* de indicação farmacológica, apesar de terem apresentado a menor prevalência nesse estudo (6,3% em fevereiro e 4,8% em março), requerem certa atenção, pois a farmacoterapia infantil é mais complexa, muitas vezes tornando as evidências para determinado tratamento insuficientes para garantir quais os riscos e benefícios a que o paciente está exposto, tendo-se em mente que o fabricante não indica o uso daquele medicamento para outra indicação<sup>15</sup>.

No caso da azitromicina, esta foi prescrita 38 vezes no mês de fevereiro e 35 vezes no mês de março para utilização *off label*. A descoberta das propriedades anti-inflamatórias desta classe de medicamentos motivou a sua utilização em diversas situações principalmente para doenças respiratórias<sup>16</sup>. Segundo um estudo de revisão, a azitromicina é amplamente utilizada em pacientes com bronquiectasias e infecções de repetição e vem sendo largamente usada para tratar pacientes com fibrose cística, atuando por mecanismos antimicrobianos e anti-inflamatórios não completamente esclarecidos<sup>17</sup>. O problema desse tipo de terapia a longo prazo é a resistência bacteriana, uma vez que o uso indiscriminado dos antibióticos, fazem com que aumentem o risco de organismos se tornarem resistentes<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluímos que a maioria dos medicamentos da UTI foram utilizados como *off label* em pacientes menores de 18 anos. Em adição, constatamos que mais de 60% dos medicamentos *off label*, estavam relacionados à via de administração, ou seja, o medicamento precisava ser adaptado, para ser administrado ao paciente.

### Fontes de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

### Conflito de interesses

Não há conflito de interesses relacionados à execução do estudo.

### Colaboradores

JNN, MDOS, DMS e RMS contribuíram com a concepção, projeto, análise e interpretação dos dados; Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; Aprovação final da versão a ser publicada e a garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho ML. O desafio do uso *off label* de medicamentos. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015, 34(1):1-2.
2. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and Off Label Drug Use in a Swiss Pediatric University Hospital. *Swiss Medical Weekly*. 2006, 136(13-14):218-222.
3. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AE, et al. Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*, 2006, 45(11):1077-1097.
4. Marcovitch H. Safer prescribing for children. *BMJ*, 2005, 331:646-647.
5. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine*, 2013, 11:238.
6. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HL, et al. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar*. 2013, 4(1):17-21.
7. Bavdekar SB, Gogtay NJ. Off Label Drug Use in Children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2008, 75:1133-1134.
8. Carmo CMA, Oliveira EM, Pontes KAES, et al. *Procedimentos de enfermagem em UTI neonatal*. Rio de Janeiro, Editora Fiocruz, 2004: 67-89.
9. Araújo S. Acessos venosos centrais e arteriais periféricos – aspectos técnicos e práticos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2003, 15(2):70-82.
10. 't Jong GW, Vulto AG, Hoog M, et al. Unapproved and Off Label Use For Drugs in a Children's Hospital. *The New England Journal of Medicine*. 2000, 343(15):1118-1125.
11. Carvalho RF. Análise de medicamentos administrados por sonda em unidades de terapia intensiva em hospital de ensino. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2013, 15(1):191-196.
12. Ribeiro MA. Prescrição de fármacos *off-label* numa Unidade de Urgência Pediátrica. 2011. 24f. Dissertação. Universidade da Beira Interior. Portugal.
13. Institute for Safe Medication Practices. *List of High-Alert Medications*. ISMP, 2008.
14. Frederico, F. Preventing Harm From High-Alert Medications. *Journal on Quality and Patient Safety*, 2007, 33(9):537-42.
15. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011, 58(1):82-87.
16. Cazzola M, Blasi F, Tarsia P, et al. Role of Macrolides as Immunomodular Agents. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2006, 13(5).
17. Barreto SSM, Dalcin PTR, Perin C. Diagnóstico e Tratamento Das Bronquiectasias: Uma Atualização. *Revista do Hospital das Clínicas de Porto Alegre*. 2007, 1(27): 51-60.
18. Santos NQ. A resistência Bacteriana no contexto de infecção hospitalar. *Contexto Enfermagem*. 2004. 1(13):64-70.