



PRESCRIÇÃO E USO DO MEDICAMENTO OFF-LABEL

Ana Cristina Mendes de Figueiredo Andrade¹

Resumo: A prescrição e uso off-label de medicamentos é uma prática muito frequente na medicina atual, não sendo inadequada, desde que cumpridos os requisitos exigíveis e sempre no melhor interesse do doente, considerando a relação benefício/risco sem comprometer a segurança. Revisitam-se as situações que na prática clínica podem justificar o uso off-label de fármacos, sejam elas de carácter temporário ou permanente. Faz-se referência às especialidades médicas com maior prevalência de prescrição de fármacos off-label. Salientam-se as responsabilidades dos Profissionais de Saúde bem como, das Empresas Farmacêuticas, Instituições de Saúde e Comissões de Ética. Reflete-se acerca das eventuais implicações éticas e geração de desigualdades que desta prática podem advir.

Conclui-se pela necessidade de uma legislação específica, com a criação de um registo nacional de utilização e monitorização da prescrição off-label em Portugal, que seja o suporte ao uso padronizado, facilitador da decisão médica e do doente através

¹ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos, Pós-Graduada em Direito e Economia da Saúde e do Medicamento; Farmacêutica Hospitalar.

do consentimento informado, livre e esclarecido assumido na sua forma escrita. O contributo das Ordens Profissionais através dos seus Colégios de Especialidade na fundamentação científica de utilizações off-label mais frequentes na prática clínica, deveria ser um facilitador para novas aprovações em Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Palavras-Chave: Off-label, Prescrição, Uso, Medicamento.

OFF-LABEL DRUG PRESCRIPTION AND USE

Abstract: The off-label prescription and use of drugs is a very common practice in current medicine, and it is not inappropriate as long as the necessary requirements are met and always in the best interest of the patient, considering the benefit/risk ratio without compromising the safety. Situations that may justify the off-label use of drugs in clinical practice, whether temporary or permanent, are revisited. Reference is made to the medical specialties with the highest prevalence of off-label drug prescriptions. The responsibilities of Health Professionals are highlighted, as well as Pharmaceutical Companies, Health Institutions and Ethics Committees. It is necessary to consider the possible ethical implications and generation of inequalities that this practice may induce.

As conclusion, it is underlined the need for specific legislation, creating a national registry for the use and monitoring of off-label prescriptions in Portugal that supports standardized use, facilitates medical and patient decisions through free and clear informed consent, assumed in its written form. The contribution of Professional Associations through their Specialty Committees in validating the scientific basis of frequent off-label uses in clinical practice should enable new approvals for Marketing Authorization (MA).

Keywords: Off-label, Prescription, Use, Medication.

INTRODUÇÃO



prescrição de um medicamento deve fundamentar-se no conteúdo da Autorização de Introdução do Mercado (AIM) conferida pelas autoridades competentes e no Resumo das Características do Medicamento (RCM) que reúne todas as informações relativas ao medicamento aprovado: nome do medicamento, composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, informações clínicas (indicações terapêuticas, posologia e modo de administração, contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização, interações medicamentosas e outras formas de interação, efeitos indesejáveis/reações adversas, propriedades farmacológicas tais como as propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas, dados de segurança pré-clínica, informações farmacêuticas tais como, lista de excipientes, incompatibilidades, natureza e conteúdo de embalagem/recipiente, precauções especiais de conservação e de eliminação, titular de AIM, números de AIM, data de AIM e data de revisão de RCM.

O RCM contém as informações necessárias sobre o medicamento e faz parte do pedido de AIM aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) em Portugal.

Na prática clínica, por vezes, surge a necessidade de prescrição de determinado medicamento para uma situação clínica distinta das autorizadas em AIM, ou seja, diferente daquela para a qual o medicamento foi criado e testado, dando provas de evidente benefício clínico.

Assim podem ser consideradas prescrições off-label as que se enquadram nos seguintes âmbitos:

- Utilização de medicamento para tratamento de doença

distinta das indicações aprovadas.

- Utilização do medicamento na indicação aprovada, mas com posologia, via de administração ou frequência de administração distintas das que se encontram referidas em RCM.
- Utilização do medicamento em populações (pode referir-se a populações e etnias ou a faixas etárias) para as quais não foi aprovado.
- A manipulação de uma forma farmacêutica em moldes não previstos no RCM, como por exemplo, a trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas para manipulação de soluções/suspensões orais.

Cumpra esclarecer que também são utilizações off-label as “beyond label” e “against the label”.

- Utilização beyond label – utilização do medicamento em indicações não incluídas na AIM, mas com fisiopatologia análoga à/às aprovadas.
- Utilização against the label – utilização em situações contraindicadas na AIM, mas em que o benefício poderá superar o risco.

Em boa verdade, nem o direito nacional nem o direito da União Europeia têm uma definição desta prática, no entanto podemos concluir que uso off-label é toda a utilização para além do que vem estabelecido no licenciamento do AIM.

2. SITUAÇÕES DIFERENTES DO USO OFF-LABEL

A utilização de um medicamento não autorizado, ainda que ao abrigo de uma Autorização de Utilização Especial (AUE), não tem quaisquer indicações aprovadas, nem tem avaliação de eficácia e de segurança.

O uso off-label não deve ser confundido com uso no âmbito de um ensaio clínico. São duas realidades bem distintas. Os ensaios clínicos obedecem a rigorosos requisitos, são sujeitos a

legislação própria e executam-se sob controlo e monitorização do INFARMED e da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), além de terem como objetivo final o avanço do conhecimento científico. Ao invés, a utilização de um medicamento off-label pauta-se pelo juízo criterioso do médico e pela melhor prática clínica em benefício do doente, envolvendo a Comissão de Ética para a Saúde que deverá avaliar o pedido e emitir parecer.

3. A FUNÇÃO DA AIM

Antes de um laboratório poder comercializar um medicamento é necessário que requeira às autoridades competentes nacionais ou internacionais uma autorização denominada AIM (Autorização de Introdução no mercado) que comprova a qualidade, eficiência e certificação do produto. A concessão de uma AIM fundamenta-se essencialmente nos estudos, testes e ensaios clínicos apresentados pela empresa farmacêutica requerente da mesma, pretendendo demonstrar a segurança e eficácia do medicamento. Este conjunto de materiais exigidos para concessão de uma AIM tem vindo a ser uniformizada nos principais mercados, Estados Unidos, Europa e Japão, com vista à apreciação uniforme de medicamentos. Na Europa, a concessão de AIM pode ter um processo centralizado pela EMA ou descentralizado cabendo a uma entidade nacional, que em Portugal é o INFARMED, seguindo-se um processo de reconhecimento mútuo. Nos Estados Unidos é a FDA (Food and Drug Administration) a entidade competente para conceder as autorizações de comercialização.

A obtenção de AIM é um processo rigoroso pela consciencialização dos inúmeros perigos que possam advir da utilização de fármacos que ainda não tenham cumprido e completado todas as fases de ensaios. Por vezes, e em situações que se justifiquem, como por exemplo, razões de saúde pública, é concedida

uma AIM condicionada que vai permitir a comercialização de medicamentos que ainda tenham a aprovação pendente.

Ora, o atual mecanismo de autorização centra-se na segurança do paciente, pelo que se for utilizado de forma diferente do descrito em RCM, não há qualquer garantia em termos de segurança do paciente. Todavia, também se entende que a atividade médica não pode ser coartada por este facto, pois existe liberdade de prescrição, apesar de alguns limites serem estabelecidos por pareceres das comissões de avaliação e de decisão clínica, sempre com respeito pela *Leges artis* e no melhor benefício do doente.

A prescrição off-label é permitida, no entanto, tem que ser sujeita a um controlo acrescido e exige um consentimento livre, esclarecido e informado do doente ou seu representante legal assumido na forma escrita.

3.1. AIM CONDICIONADA – O QUE SIGNIFICA?

Uma AIM condicionada (Art. 14.º do Regulamento 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário) pode ser concedida para responder a necessidades dos doentes no que concerne ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças graves, debilitantes ou mesmo mortais, quando não esteja autorizado na UE um método de diagnóstico, prevenção ou tratamento.

Uma AIM condicionada implica que o titular e requerente submetam dados pré-clínicos ou farmacêuticos completos, apesar de ainda não disporem de todos os dados clínicos exigíveis. Em situações excecionais pode ainda ser fornecida sem dados pré-clínicos ou farmacêuticos, em resposta a emergências de saúde pública, tal como aconteceu com as vacinas contra a Covid-19 em plena pandemia. Assim, uma AIM condicionada

implica que o RCM seja revisto anualmente para inclusão dos estudos que, entretanto, forem concluídos e dos novos dados de farmacovigilância. A AIM condicionada tem sempre uma validade inicial de um ano e a EMA tem de confirmar e divulgar: a) que o balanço risco-benefício dos dados preliminares é positivo; b) que o benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata do medicamento supera o risco inerente à necessidade de dados adicionais; c) que o requerente será capaz de fornecer dados completos.

4. MOTIVOS QUE JUSTIFICAM A PRESCRIÇÃO OFF-LABEL

Para contextualizar a premência da prescrição off-label devemos perceber que pode existir um amplo espectro de indicações/utilizações que não estejam formalizadas no RCM do medicamento. Este facto pode ter várias origens que se devem conhecer. Pode suceder que a utilização em causa tenha sido requerida pelo titular de AIM mas denegada pelas autoridades competentes, por exemplo, por falta de evidência científica. Outro motivo, não menos frequente, é que as empresas farmacêuticas não submetam um pedido de autorização de comercialização relativamente a todas as possíveis aplicações terapêuticas, mas somente para determinadas que garantam maior segurança e/ou maior retorno económico. Ora, alargar o espectro de utilizações autorizadas do medicamento implica um maior investimento temporal, técnico, burocrático e humano no que concerne à realização de mais ensaios clínicos e estudos observacionais incrementando os encargos financeiros com a investigação científica. Acresce ainda a dificuldade de realizar ensaios clínicos em populações especiais, tais como, geriátrica, pediátrica e obstétrica, nas quais se levantam questões éticas e jurídicas, daí a ausência de dados que suportem o uso nestes grupos populacionais.

Como já foi referido, quem decide quais os alvos da

autorização para a comercialização do medicamento são as empresas farmacêuticas detentoras da AIM e apenas a concessão é da competência das entidades reguladoras, como a EMA e INFARMED. As entidades reguladoras podem em certas situações clínicas, como por exemplo, para determinadas doenças raras ou em situações de urgência pandêmica, fomentar a investigação científica e a aprovação de forma mais dirigida para as necessidades existentes.

Apesar de se poderem fazer diligências no sentido de tentar diminuir as prescrições de uso off-label, dificilmente estas deixarão de ser necessárias.

4.1. PRESCRIÇÃO OFF-LABEL DE CARÁCTER TEMPORÁRIO

Pode suceder que algumas situações clínicas se sirvam de uso off-label temporário enquanto o medicamento em causa espera aprovação para aquela indicação. Os processos de aprovação são normalmente morosos e demasiadamente burocratizados e nem sempre acompanham a rápida evolução da ciência. Podemos afirmar que em muitos casos é a própria evolução científica que vai fomentar o uso off-label e o inverso também é seguramente verdadeiro.

4.2. PRESCRIÇÃO OFF-LABEL DE CARÁCTER PERMANENTE

Diversas são as situações que podem conduzir o clínico a efetuar prescrições off-label.

Merecem ser referenciadas pela frequência na prática clínica, as seguintes:

- Dificuldades na inclusão em ensaios clínicos – Algumas populações, tais como, a geriátrica, obstétrica e pediátrica raramente são incluídas em ensaios clínicos; além

disso, os critérios de inclusão em ensaios clínicos são muito restritos e excluem doentes com outras patologias e/ou comorbilidades para além da situação clínica em estudo. Assim a AIM tende a excluir estes grupos de populações e doentes.

Estes obstáculos explicam que com alguma frequência se tenha que recorrer à prescrição off-label. A recordar que um dos mais frequentes usos off-label em todo o mundo se centra na prescrição infantil de medicamentos aprovados e testados somente em adultos. O clínico limita-se a calcular a dose considerando o peso corporal e raramente tem em consideração a diferente farmacodinamia e farmacocinética nesta faixa etária. Além da dose calculada, com frequência também é alterada a forma farmacêutica, por exemplo, efetuando diluições de formas farmacêuticas estudadas para deglutição.

- Preço excessivo do medicamento aprovado – Na verdade para muitas situações clínicas existem medicamentos aprovados, no entanto, o preço de comercialização é de tal forma excessivo que “quase torna proibitivo” a sua utilização, levando o clínico a encontrar alternativas para poder oferecer tratamento aos doentes.
- Doenças órfãs – Estas doenças geralmente crónicas, debilitantes, com risco de vida e/ou congénitas, afetam uma pequeníssima faixa da população mundial e não têm em regra medicamentos autorizados, logo é comum o recurso a fármacos que possam controlar sintomatologia, apesar de nunca terem sido testados e não estarem autorizados nessas situações clínicas.
- Nova indicação /utilização do medicamento – Decorrente da utilização de fármacos, surgem efeitos inesperados que se podem traduzir em novas indicações terapêuticas, no entanto, estas não foram incluídas à data da AIM e na maior parte dos casos, não o são mesmo em

revisões do RCM. Isto porque pode não haver interesse por parte do titular da AIM de pedir essa inclusão, não se querendo sujeitar às formalidades exigidas a novos estudos e aos custos que acarretam as alterações de AIM. Nestes processos sobrepõem-se os interesses económicos, uma vez que a entidade reguladora apenas pode recomendar, mas não obrigar. Assim se tornam permanentes, prescrições off-label de fármacos com ampla experiência de utilização.

- Pressão dos doentes/associações de doentes – A facilidade de acesso à informação incrementou a literacia em saúde dos doentes e seus cuidadores, que por sua vez, exercem pressão sobre o sistema de saúde, solicitando ao médico o seu melhor tratamento, muitas vezes pressionando-o ao uso off-label no melhor benefício do doente.
- Relação custo-benefício – A farmacêutica titular da AIM pode decidir por razões económicas e comerciais investir apenas numa indicação terapêutica para o medicamento, pelo que só será aprovado na que tiver sido sujeita a ensaios clínicos. Como facilmente se compreende a indústria tem que gerar incremento financeiro e não prejuízo. Ainda assim, não é lícito que promova o uso off-label do medicamento, mas pode deixar ao critério clínico o seu uso, caso seja no melhor interesse do doente.

5. ENQUADRAMENTO JURÍDICO DA PRESCRIÇÃO OFF-LABEL

O INFARMED e a EMA dispõem de comissões especializadas, nomeadamente da Comissão de Avaliação de Medicamentos, às quais compete, genericamente, emitir pareceres em matérias relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no âmbito das autorizações de introdução no mercado (AIM). As indicações terapêuticas constantes nos Resumos

das Características dos Medicamentos (RCM) foram objeto de apreciação e aprovação por parte destas entidades e refletem os dados apresentados aquando do processo de avaliação do medicamento.

Não compete ao INFARMED pronunciar-se sobre a utilização dos medicamentos para uma indicação terapêutica diferente das que constam nos respetivos RCM.

A utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas aprovadas é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, que entende que um dado medicamento se adequa a uma dada indicação terapêutica, face ao caso particular de um seu doente. A possibilidade da prescrição off-label resulta dos princípios de isenção e liberdade profissionais do médico e do princípio da liberdade de escolha dos meios de diagnóstico e tratamento, consagrados no Art. 7º do Código Deontológico da ordem dos Médicos, Regulamento de Deontologia Médica n.º 707/2016 de 21 de julho.

Artigo 7.º - Isenção e liberdade profissionais.

1. O médico só deve tomar decisões ditadas pela ciência e pela sua consciência.

2. O médico tem liberdade de escolha de meios de diagnóstico e terapêutica, devendo, porém, abster-se de prescrever desnecessariamente exames ou tratamentos onerosos ou de realizar atos médicos supérfluos.

Está no âmbito das competências das Comissões de Farmácia e Terapêutica e/ou de Ética, de cada Instituição de Saúde, pronunciarem-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes. A prescrição de medicamentos, como aliás, qualquer domínio da atividade médica, carece de uma apreciação do caso concreto, mas sempre tendo como base o indeclinável princípio da liberdade de prescrição médica. Nada qualifica a prescrição off-label como uma prática intrinsecamente ilícita e contrária às *Leges artis*. Em certos casos, até é imposta pela *Leges artis*, considerado o melhor interesse do doente.

Na União Europeia existem algumas normas de

regulamentação da prescrição off-label, entendida esta como prática lícita desde que cumpridos todos os pressupostos e sempre no melhor interesse do doente.

Esta matéria deveria ser objeto de legislação específica que fundamente, defina os seus limites e estipule pressupostos. Ainda assim, haveria a necessidade de criar mecanismos de registo, monitorização e controlo das práticas off-label nas várias áreas de atuação, como o uso de medicamentos e de dispositivos médicos, entre outros. As Comissões de Ética para a Saúde (CES) deveriam ter a obrigatoriedade de comunicar todos os pedidos off-label e consequentemente os seus pareceres a uma entidade nacional que centralizasse a informação, sendo a CEIC a entidade competente para recolher, monitorizar, analisar e divulgar dados de utilização off-label dos medicamentos. A CEIC deveria poder pedir a revisão dos RCM, baseada na análise dos dados recolhidos, sem sobrecarga burocrática ou exigências de estudos pagos pela Indústria. Deveria também articular-se com os colégios de especialidade da Ordem dos Médicos no sentido de identificar listas de medicamentos cujo uso off-label já se encontra bem estabelecido na prática clínica, pela ausência de ocorrências negativas, o que seria uma salvaguarda para os clínicos prescritores e até para o doente que tem de dar o seu consentimento.

Da mesma forma, no que se refere a utilizar fármacos com vias de administração diferentes, manipular as formas farmacêuticas quando não descrito ou devidamente documentado, entre outros episódios do foro farmacêutico, deveria existir a mesma articulação CEIC e Ordem dos Farmacêuticos /Colégios de Especialidade (Indústria e Assuntos Regulamentares, Farmácia Hospitalar, Comunitária), de modo a assegurar segurança na validação farmacêutica dessas prescrições.

A importância de manter estes registos off-label “up to date” seria uma preciosa ajuda para a clínica e até para a investigação, desenvolvimento e inovação farmacêutica.

6. RESPONSABILIDADES NA UTILIZAÇÃO OFF-LABEL DOS FÁRMACOS

6.1. RESPONSABILIDADE DO MÉDICO PRESCRITOR

De entre os deveres do médico encontra-se o dever de respeitar as *Leges artis*. No que respeita à prescrição de medicamentos o respeito pela AIM e o RCM configuram o respeito pelas *Leges artis* em sentido rigoroso. A utilização off-label de um medicamento não é sinónimo de má prática clínica, pelo contrário, por vezes são as próprias *Leges artis* que impõem o tratamento off-label como o mais adequado para aquele utente. Porém se algum incidente ocorrer no âmbito de uma utilização off-label, a posição do médico será onerada de forma diferente, possivelmente com encargos adicionais, face à mesma situação aquando de uma utilização concordante com a AIM. Saliente-se que o uso off-label não acarreta necessariamente responsabilidade para o médico, mas pode aumentar o risco de essa responsabilidade se vir a imputar. Portanto, de acordo com o Art. 32º do Código Deontológico da Ordem dos Médicos (CDOM), o médico tem a liberdade de escolha da terapêutica e tratamento, devendo escolher de acordo com a sua melhor opinião, conhecimento científico e respeito pela vida, integridade física e saúde do doente, no entanto, existem limites à prescrição. O Art.35º do CDOM também diz que o médico se deve abster de quaisquer atos que não estejam de acordo com a *Leges artis*, exceto os atos não reconhecidos pela *Leges artis* mas sobre os quais se disponha de dados promissores em situações sem alternativa desde que com consentimento do doente ou do seu representante legal. Ora o Consentimento Informado do doente tem que assumir obrigatoriamente a forma escrita, ser livre e esclarecido. Têm que estar definidos os efeitos benéficos para o paciente, os riscos a que está sujeito desde que não exista alternativa terapêutica

autorizada segura e eficaz. A ausência do consentimento informado representa em si mesma, uma violação das *Leges artis* capaz de fundar a responsabilidade do médico por violação da autodeterminação do paciente. Conclua-se que na ausência do Consentimento informado escrito, o médico poderá ser responsabilizado pelo uso off-label, independentemente de o paciente sofrer ou não algum dano causado por essa situação. Assim, quando se verifique cumulativamente um dano corporal ou na saúde, o médico responderá concomitantemente pelo dano moral e eventualmente patrimonial de violação da autodeterminação.

O médico deve decidir de forma livre e autônoma sem coação da indústria ou outras formas de pressão, como as Associações de doentes. Qualquer decisão deve ser fundamentada em dados científicos fidedignos e/ou prática clínica sedimentada (estudos em contexto real com uso clínico bem estabelecido). É desejável que o clínico consiga manter registos completos, com acesso em tempo real, das prescrições off-label, com menção à justificação clínica e respetiva monitorização de resultados.

Qualquer ato médico está sujeito a vários patamares de responsabilidade. A referir quais as responsabilidades do médico, tendo efeitos cumuláveis:

- Responsabilidade disciplinar profissional - Art.13º do anexo ao Estatuto da Ordem dos Médicos, que se refere a penas disciplinares, tais como, advertências, censura, suspensão até 10 anos, expulsão.
- Responsabilidade disciplinar – Art. 180º Lei Geral do Trabalho em Funções Públicas, que prevê sanções, tais como, repreensão escrita, multa, suspensão, inatividade, despedimento disciplinar ou demissão.
- Responsabilidade civil – Nos termos previstos no Código Civil recai sobre o médico a obrigação de reparar o dano produzido pela sua intervenção, seja de natureza física, moral ou até a própria morte do doente, uma vez que se possa demonstrar nexos de causalidade.

- Responsabilidade penal – Os Artigos 148º, 149º/1, 150º/1, 150º/2, 156º e 157º do Código Penal.

Art. 148º «1. Quem, por negligência, ofender o corpo ou a saúde de outra pessoa, é punido com pena de prisão até 1 ano ou com pena de multa até 120 dias. 2. No caso previsto no número anterior, o tribunal pode dispensar de pena quando: a) O agente for médico no exercício da sua profissão e do ato médico não resultar doença ou incapacidade para o trabalho por mais de 8 dias (...).»

Art. 150º/2 «As pessoas (...) realizarem intervenções ou tratamentos violando as leges artis e criarem, desse modo, um perigo para a vida ou perigo de grave ofensa para o corpo ou para a saúde são punidas com pena de prisão até 2 anos ou com pena de multa até 240 dias, se pena mais grave não lhes couber por força de outra disposição legal.»

Art. 156º «2- O facto não é punível quando o consentimento: a) Só puder ser obtido com adiamento que implique perigo para a vida ou perigo grave para o corpo ou para a saúde; ou b) Tiver sido dado para certa intervenção ou tratamento, tendo vindo a realizar-se outro diferente por se ter revelado imposto pelo estado dos conhecimentos e da experiência da medicina como meio para evitar um perigo para a vida, o corpo ou a saúde, e não se verificarem circunstâncias que permitam concluir com segurança que o consentimento seria recusado.»

Art. 157º «Para efeito (...), o consentimento só é eficaz quando o paciente tiver sido devidamente esclarecido sobre o diagnóstico e a índole, alcance, envergadura e possíveis consequências da intervenção ou do tratamento (...).»

A liberdade de prescrição e a responsabilidade decorrente de danos que sejam provocados por essa prescrição off-label são faces da mesma moeda.

6.2. RESPONSABILIDADE DO FARMACÊUTICO

No Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, no Art. 77º Alínea h) vem referido: «Integram o conteúdo de ato farmacêutico as seguintes atividades: h) Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de

profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização (...)).»

No âmbito do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, a prescrição off-label de medicamentos merece cuidadosa análise por parte destes profissionais de saúde, tendo como principais preocupações, a falta de informação referente à dosagem adequada ou correta, falta de informação pelo uso de via de administração diferente da autorizada em AIM, desconhecimento do comportamento farmacocinético e/ou farmacodinâmico do fármaco por alteração da forma farmacêutica, falta de informação em populações especiais, desconhecimento do risco de efeitos adversos, complicações não expetáveis pela falta de estudos e a ausência de dados consistentes provenientes de ensaios clínicos ou outros estudos, como os observacionais em contexto real com significado estatístico.

Nos hospitais do sistema de saúde público ou privado todas as prescrições off-label passam ou devem passar, pelo crivo das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) e de Ética (CES).

6.3. RESPONSABILIDADE DOS HOSPITAIS

No Art. 5º da Lei de Gestão Hospitalar refere que os hospitais devem pautar a respetiva gestão pelos seguintes princípios: «(...) b) garantia aos utentes da prestação de cuidados de saúde de qualidade com um controlo rigoroso dos recursos».

Os Hospitais no âmbito do SNS devem assumir a Responsabilidade Civil Extracontratual do Estado pelo exercício de funções administrativas (Lei 67/2007), para além da responsabilidade civil, penal e disciplinar do médico. Também há a considerar a Responsabilidade pelo Risco (Art. 11º /1 da lei 67/2007, em que pessoas coletivas de direito público respondem pelos danos decorrentes de atividades, coisas ou serviços administrativos especialmente perigosos, independentemente da respetiva

ilicitude.

6.4. RESPONSABILIDADE DAS EMPRESAS FARMACÊUTICAS

A Indústria Farmacêutica beneficia de uma responsabilidade legal diminuída ou mesmo excluída em situações de utilização off-label de um seu medicamento. Os laboratórios farmacêuticos são responsáveis pelos danos causados pelos medicamentos de que são titulares, no entanto, a responsabilidade só poderá ser imputada à companhia farmacêutica desde que o medicamento esteja a ser utilizado de acordo com a AIM que lhe foi concedida e em conformidade com o respetivo RCM. A Indústria Farmacêutica responde por defeitos de informação (defeito de informação para efeitos de responsabilidade civil objetiva por produtos defeituosos) e não pode fazer qualquer tipo de publicidade a uma utilização off-label do seu medicamento, independentemente da experiência e das evidências clínicas que sobre o mesmo existam. Ainda assim, as companhias farmacêuticas não podem alegar desconhecimento de usos off-label que na prática clínica já estão instituídos e têm o dever da vigilância no que diz respeito aos riscos dos seus medicamentos no mercado, de acordo com a Diretiva n.º 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15/12/2010, relativamente à farmacovigilância. A Indústria Farmacêutica tem o dever de prestar toda a informação ao médico e a outros profissionais de saúde da área do medicamento e o doente o direito de ser informado por esses profissionais.

No Art. 150.º/3 do Estatuto do Medicamento «A publicidade de medicamentos (...) deve conter elementos que estejam de acordo com as informações constantes do RCM, tal como foi autorizado», logo na Europa, a promoção off-label é uma prática ilegal, não podendo em caso algum ser incentivada pelas Companhias Farmacêuticas.

A promoção off-label de medicamentos representa:

- Um risco para o doente, e até de saúde pública, porque influencia de forma inadequada a prescrição médica e subverte a liberdade à prescrição.
- Um risco de concorrência desleal.
- Um risco de aumento da despesa pública com um medicamento, que não estava previsto aquando da sua colocação no mercado, visto estar a ser usado em situações para as quais não tem financiamento aprovado.

Realce-se que a responsabilidade das Companhias Farmacêuticas não reside só na promoção off-label, mas pode abarcar os casos em que tendo conhecimento de um determinado uso off-label nada faça para o desincentivar, principalmente se essa prática estiver instituída somente por interesses económicos sem acréscimo de efetividade e/ou ainda exista no mercado um medicamento autorizado para essa indicação mesmo que a custo mais elevado.

O interesse económico das Instituições de Saúde não se pode confundir com o melhor interesse dos doentes.

Veja-se o caso paradigmático de interesses económicos do Sistema Nacional de Saúde no uso off-label do Bevacizumab (Avastin^R) no tratamento da Degenerescência Macular da Idade (DMI), quando o mesmo apenas se encontra aprovado para a Oncologia. Rapidamente e apesar da falta de dados consistentes decorrentes de Ensaios Clínicos que nunca houve, se tornou prática comum fracionar o conteúdo do frasco/ampola em múltiplas doses para administração intravítrea no doente com DMI causada pela neovascularização. Decorrente do uso off-label, prática suportada por alguns artigos científicos, mas não Ensaios Clínicos, demonstrou ser eficaz, apesar de gerar alguma controérsia e desconforto entre os oftalmologistas. Porém, mais tarde, veio a ser licenciado para a DMI o Ranibizumab (Lucentis^R) em apresentação de seringa estéril unidose, pelo que o uso off-label do Bevacizumab até então legítimo por inexistência de

terapêutica aprovada, deixou de o ser. O fator económico tem vindo a sobrepor-se, uma vez que o Avastin^R é uma terapêutica com custo cerca de 50 vezes menor, desde que fracionada em condições asséticas pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Mas será esta prática no melhor interesse do doente? Neste momento, não me parece haver cobertura legal para continuar esta prática clínica, no entanto, se for do interesse do médico e por decisão do grupo de especialidade, da CFT e do Órgão decisor da Instituição, poder-se-á enquadrar no âmbito do princípio da justiça distributiva, de forma a proporcionar tratamento eficaz a um maior número de doentes com o mesmo impacto orçamental.

6.5. RESPONSABILIDADE DAS COMISSÕES DE ÉTICA

Os pedidos de fármacos em indicações off-label devem ser avaliados caso a caso pela CFT local e submetidos à Comissão de Ética da Instituição para parecer. Os pedidos devem ser objetivos e reunir os seguintes pontos:

- Patologia e/ou caso clínico com intenções de tratar;
- Objetivo clínico, quantificado, que se pretende obter com o fármaco em uso off-label, bem como, o tempo máximo e mínimo de utilização;
- Esquema posológico e de administração;
- Identificação das alternativas terapêuticas ou na sua ausência, as razões para não serem utilizadas no caso em questão;
- Consentimento do doente ou seu representante legal, se aquele estiver impossibilitado de o dar, de forma livre e esclarecido, prestado de forma expressa específica e consignado por escrito. Note-se que esse consentimento pode, em qualquer momento, ser livremente revogado;
- Bibliografia. Na fundamentação científica pode ser considerado algum documento oficial como o de um organismo regulador, por exemplo, a Comissão Nacional de

Farmácia e Terapêutica (CNFT).

A prescrição off-label de medicamentos para tentar a cura ou debelar o sofrimento é lícita, numa visão ampla da *Leges artis* e eticamente legítima, devendo respeitar o princípio da beneficência (o médico só deve propor se perante o quadro clínico não dispuser de um tratamento já autorizado com provas de segurança, efetividade e devidamente consagrado); o da não maleficência (após adequada ponderação risco-benefício no paciente em concreto), o princípio da autonomia (dever da informação ao doente de forma a que este possa consentir, dando assentimento escrito e de forma livre e autónoma, ou o seu representante legal, no caso de incapacidade do paciente e só em casos de extrema urgência se pode aceitar o consentimento presumido), o princípio da partilha (decisão por consenso de equipa de especialistas), o princípio da transparência (deve a prescrição e a sua fundamentação ser registada no processo clínico), o princípio da precaução (baseia-se numa cuidadosa análise dos estudos que permitam uma cabal fundamentação científica).

Não há evolução da medicina sem inovação, mas o bem-estar do doente tem primazia sobre outros valores e em caso algum se pode privar o doente de tratamento fundamental.

A matriz ética que deve estar subjacente à prescrição de medicamento off-label assenta na proteção dos pacientes, e na existência de informação científica sólida que sustente a segurança e efetividade do uso do medicamento na indicação prescrita. A prescrição off-label praticada num estabelecimento de saúde deve ser antecipadamente objeto de escrutínio por parte das Comissões de Farmácia e Terapêutica e de Ética.

7. ANALISAR UM PEDIDO DE FÁRMACO OFF~LABEL

A prescrição de medicamento off-label suscita questões de natureza científica, ética e jurídica. Importa por isso analisar a relevância e os motivos que a justificam, bem como as

implicações práticas que a mesma poderá ter a nível jurídico.

Apesar dos riscos que são apontados relativamente à prescrição off-label, esta prática poderá, à luz das circunstâncias do caso concreto, consubstanciar a melhor alternativa terapêutica para o doente.

Existem alguns fármacos que têm um padrão de utilização off-label que é frequente na prática clínica e cuja utilização é suportada por sólidas evidências científicas, nas quais os benefícios superam os riscos. Nestes casos, o clínico deveria poder propor à CES local a utilização off-label de forma genérica, isto é, sem individualizar o doente, de forma a obter um parecer genérico para a indicação clínica pretendida. Da proposta deve constar a duração, dose, posologia e via de administração, efeitos clínicos esperados bem como os riscos conhecidos associados ao tratamento, e toda a documentação científica que suporta uma decisão clínica. Não obstante à prévia obtenção de parecer positivo da CES, o consentimento escrito, informado e livremente expresso do doente deve ser obtido antes de cada utilização individual e constar de forma inequívoca do seu processo clínico. Esta forma de atuação agilizaria bastante os pedidos off-label de utilização frequente na prática clínica.

7.1. ANÁLISE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

Ao tomar as decisões de gestão da saúde, pacientes e médicos devem ponderar os benefícios e desvantagens das estratégias alternativas. Os tomadores de decisão serão influenciados não apenas pelas melhores estimativas das vantagens e desvantagens esperadas, mas também pela confiança nessas estimativas.

Um sistema formal que categoriza a qualidade das evidências, por exemplo, de alto a muito baixo, representa uma estratégia para transmitir qualidade de evidência aos médicos. Algumas limitações existem porque há sempre algum grau de

arbitrariedade, no entanto, as vantagens da simplicidade e transparência superam essas limitações.

Uma recomendação para oferecer aos pacientes um tratamento específico pode surgir de grandes e rigorosos ensaios controlados randomizados que mostrem benefícios consistentes com poucos efeitos colaterais e mínimos inconvenientes. Alternativamente, as recomendações de tratamento podem surgir de estudos observacionais com grande número de doentes e em contexto real.

Há sistemas de classificação que são usados para classificar as evidências na literatura científica e que atribuem também recomendações. O sistema de classificação GRADE é amplamente utilizado: a Organização Mundial de Saúde, o American College of Physicians, a American Thoracic Society, a UpToDate (www.uptodate.com) e a Cochrane estão entre as mais de 25 organizações que adotaram o sistema GRADE, sendo este um sistema de classificação metodologicamente rigoroso e amigável.

Para alcançar transparência e simplicidade, o sistema GRADE classifica a qualidade das evidências em um dos quatro níveis: Alto, Moderado, Baixo e Muito baixo. Assim, evidências baseadas em ensaios controlados randomizados começam como evidências de nível Alto, mas há que analisar quais as limitações do estudo, se há inconsistência nos resultados, se há evidência de forma indireta, imprecisão e quais os vieses. Todas estas limitações podem comprometer a classificação do nível de evidência. Na mesma linha de pensamento, os estudos observacionais, por exemplo de coorte e caso- controlo, começam com uma classificação de baixa qualidade de evidência, no entanto esta classificação pode vir a ser alterada para um nível de evidência superior se a magnitude do efeito do tratamento for muito grande e/ou se houver evidência de uma relação dose-resposta.

O sistema GRADE oferece duas notas de recomendação “Forte” e “Fraco”. A força de recomendação é derivada

principalmente pela avaliação dos riscos versus benefícios da recomendação às alternativas, da qualidade das evidências, da variabilidade na importância dos riscos e benefícios para os doentes e médicos, e recursos ou custos de intervenção.

Um uso off-label que carregue uma recomendação forte “a favor do uso” ou “contra o uso”, com qualquer nível de evidência deve ser considerado. Usos off-label que têm dados inconclusivos “a favor do uso” ou “contra o uso” carregam uma recomendação Fraca.

8. PRESCRIÇÃO OFF-LABEL, GERADORA DE DESIGUALDADE?

Sim, a prescrição off-label pode gerar problemas de desigualdade entre os pacientes dependendo dos Hospitais do SNS a que estejam adstritos ou da possibilidade de recurso aos sistemas de saúde privados. Esta nota é motivo de preocupação da Organização Mundial de Saúde, dado que a igualdade de acesso aos cuidados de saúde é uma das principais bandeiras do Estado de Direito Social.

Esta desigualdade pode traduzir-se a nível financeiro e geográfico. Para atenuar desigualdades a nível financeiro, as participações públicas são decididas pelo INFARMED, que mantém públicos os Relatórios de Avaliação dos Medicamentos. A desigualdade geográfica gera-se quando os hospitais do SNS não estão obrigados à mesma política interna de medicamentos, pois cada CFT local pode aprovar o seu portfólio, uma vez que a CNFT é um órgão de apoio e de orientação ao decisor de cada Instituição, mas não impõe regras transversais ao SNS.

9. ÁREAS CLÍNICAS COM FREQUENTES PRESCRIÇÕES OFF-LABEL

Embora a prescrição off-label possa ocorrer em qualquer

área de especialidade é mais frequente em áreas da medicina em que é menos provável poder incluir doentes em ensaios clínicos, como a população pediátrica, geriátrica, obstétrica, psiquiátrica, com doença cardíaca, oncológica ou com doenças raras. Como já exposto, a prescrição off-label é uma prática lícita desde que cumpra determinados requisitos e está prevista na norma de orientação clínica da Direção Geral da Saúde, Norma n.º 015/2013 de 08/10/2013 com atualização em 04/11/2015 intitulada “Consentimento Informado, Esclarecido e Livre Dado por Escrito” e numa Circular Informativa n.º 184/CD de 12/11/2010.

Em síntese a prescrição off – label deverá ser considerada lícita quando:

- For dado pelo doente ou seu representante legal, no caso de impossibilidade do próprio, o consentimento informado por escrito, livre e informado;
- Aportar resultados terapêuticos com uma relação benefício/risco favoráveis ao doente;
- For baseada em resultados cientificamente robustos e convincentes;
- Não existir no mercado uma alternativa terapêutica aprovada que seja eficaz e segura para o caso clínico em causa;
- Contemplar uma adequada monitorização do doente durante e após o tratamento, isto é, ficar sujeito a uma farmacovigilância ativa.
- Tiver sido objeto de análise e pronúncia por parte das Comissões de Farmácia e Terapêutica e/ou de Ética da Instituição de Saúde.

A farmacoterapia é rica em exemplos de utilizações off-label de medicamentos, cuja utilização vem por vezes referida em orientações de sociedades científicas, com sólido suporte de evidência científica, que é uma salvaguarda quer para o médico quer para o doente que terá de consentir.

Uma área dos cuidados médicos com elevado número de

prescrições off-label é a Medicina Paliativa. Neste grupo de doentes e em particular no fim de vida, para além das alterações fisiopatológicas existe perda da via oral, pelo que é crucial encontrar alternativas para administrar fármacos que sejam seguras e contribuam para a melhoria da qualidade de vida. Uma alternativa à via oral e mesmo à via intravenosa, por perda de acessos venosos, é a via subcutânea. Esta tem demonstrado muita comodidade, baixo custo, viabilidade em regime de ambulatório/domicílio e eficácia nesta área de cuidados. Contudo, existem poucos estudos com robustez científica pelo que o uso desta via de forma off-label denota a experiência clínica de cada médico e de cada instituição. Já começam a existir algumas revisões sistemáticas que identificam o potencial efeito benéfico da via subcutânea para alguns fármacos, que obtiveram uma forte recomendação para o uso desta via de administração. A prescrição off-label é um dos desafios no final da vida em Cuidados Paliativos, com implicações técnicas, legais e éticas (associadas à autonomia e ao consentimento informado, por exemplo).

Em Portugal, não há um registo nacional, pelo que a prevalência do uso de fármacos off-label é desconhecida. Este assunto requer uma abordagem pluridisciplinar, tem sido alvo de discussão e foi considerado um dos eixos prioritários em 2019-2020 no Plano Estratégico para o Desenvolvimento dos Cuidados Paliativos.

Por outro lado, a utilização off-label de medicamentos quando não existe alternativa terapêutica aprovada, pode e deve servir como incentivo à inovação, através do desenvolvimento de ensaios clínicos, com objetivo da obtenção de evidência científica que possa determinar por parte das autoridades reguladoras decisões legitimadoras da utilização autorizada desses medicamentos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prescrição off-label é uma prática bastante prevalente entre os atos médicos, no entanto este qualificativo off-label não significa que seja uma prática condenável. É uma atitude lícita se cumpridos os requisitos exigíveis, e muitas vezes afigura-se a única solução disponível para pacientes que não dispõem de qualquer tratamento devidamente autorizado para o seu estado clínico.

A utilização off-label também tem contribuído para impulsionar o avanço científico na medida em que pode fomentar ensaios clínicos e outras análises de risco/benefício que investiguem os usos para além das indicações já aprovadas em AIM, conduzindo as autoridades reguladoras a propor novas aprovações.

Em todo o caso, o uso off-label não pode comprometer a segurança dos pacientes, nem ignorar as alternativas terapêuticas autorizadas com eficácia semelhante ou até superior, apesar de poder incrementar custos ao tratamento. Deve ficar claro que os interesses económicos na saúde não podem subverter a necessidade da prescrição off-label, a qual existe exclusivamente no melhor interesse do doente, visando o seu direito ao melhor tratamento médico disponível.

Salienta-se a importância da criação de um registo nacional de utilização off-label de medicamentos que inclua registos de monitorização dos doentes sujeitos a esses tratamentos, de modo a que num futuro próximo exista informação compilada de uso off-label que seja utilizada para fundamentar novas aprovações em AIM, facilitando este processo.

Na prescrição off-label, em particular em certas áreas clínicas e populações peculiares, é fundamental um maior envolvimento dos colégios de especialidade da Ordem dos Médicos, no sentido de fundamentar com evidências científicas sólidas as utilizações off-label que se tornaram frequentes pela necessidade da melhor escolha para o doente. Essas fortes recomendações deveriam ser consideradas pelas autoridades competentes de

modo a propor a inclusão de novas indicações no AIM.

Cada prescrição off-label com grau Alto de evidência para determinada patologia/situação clínica deveria ser formalizada em protocolo, que pudesse servir de documento orientador ao médico de forma transversal, o que também facilitaria todo o processo de obtenção de autorizações da CFT e pareceres da CES das Instituições de Saúde, não obstante a obtenção do Consentimento do doente livre, informado e individual consignado por escrito.

No atual contexto de utilização cada vez mais frequente de tratamentos off-label, afigura-se indispensável a criação de legislação específica a qual fundamente, defina os limites e estipule os pressupostos da prescrição off-label de medicamentos.



REFERÊNCIAS

- COMISSÃO Nacional de Cuidados Paliativos: Plano Estratégico para o Desenvolvimento dos Cuidados Paliativos – Biénio 2019-2020. [disponível web <https://www.sns.gov.pt>].
- GASPAR, Andreia; MORGADO, Sandra; MORGADO, Manuel; Medicamentos frequentemente sujeitos a prescrição off-label, CIM Boletim jan-mar 2020.
- GUYATT, GH; OXMAN, AD; VIST, G; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y; ALONSO Coelho P; SCHÜNERMANN, HJ; Grupo de Trabalho Grade. Qualidade de classificação de evidências e força das recomendações GRADE: um consenso emergente sobre a qualidade da classificação das evidências O que é a qualidade das evidências e por que é importante para os médicos? BMJ 3 de maio 336 (7651):995-8, 2008.

- INFARMED, Utilização de medicamentos off-label, Circular Informativa n.º 184/CD de 12 de dezembro, 2010 [disponível web <https://extranet.infarmed.pt/>].
- GUYATT, GH; DELLINGER P; SCHÜNERMANN, HJ, LEVY, MM, KUNZ, R; NORRIS, S; BION, J; Grupo de trabalho GRADE – Utilização da GRADE para chegar a decisões sobre diretrizes de prática clínica quando o consenso é evasivo. *BMJ* jul 31:337: a744. 2008.
- PERALTA, Tatiana; PINA, Paulo Reis; FIGUEIREDO, Isabel Vitória; DOURADO, Marília; Cartas ao Editor Vol. 28, N.º 4, out-dez, Prescrição Off-label em Cuidados Paliativos, 2021.
- PEREIRA, André Gonçalo Dias; Actualidad Jurídica Iberoamericana N.12 bis, ISSN:2386-4567, pp136-143 – Prescrição Médica “off-label” e covid-19 uma reflexão ético-jurídica, mayo 2020.
- PINHO, Rita Roque; Redação News Farma, Prescrição de medicamentos off-label, Liberdade e responsabilidade, jan 2015.
- RAPOSO Vera Lúcia; *Lex Medicinæ, Revista Portuguesa de Direito da Saúde*, Vol. 2014, N.º 21.35-75 – Prescrição e Uso Off-label de Medicamentos e de Dispositivos Médicos. [disponível web <https://blook.pt/publications/publication/99de033acbbf/>].
- SALVED, MM; CHEW, L; Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature; *J. Clin. Pharm. Ther.*:42:251-8; doi: 10.1111/jcpt.12507, 2017.