

## Utilização Off-Label de Medicamentos Para o Sistema Cardiovascular na População Pediátrica

*Off-label Medicine Use for the Cardiovascular System among the Paediatric Population*

Bastos P.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

A informação acerca da utilização off-label de medicamentos na população pediátrica para o sistema cardiovascular é acentuadamente escassa. Esta prática é particularmente preocupante em virtude das características das patologias associadas e da falta de atenção e investimento pela indústria farmacêutica dirigidos a esta população. O objetivo da presente revisão é descrever o estado da arte referente à utilização off-label de medicamentos para o sistema cardiovascular na população pediátrica, incluindo a descrição de padrões, tendências, fatores de risco associados e possíveis soluções. A literatura analisada apresenta taxas de prescrição off-label que atingem os 93%. Na Europa, entre as classes farmacológicas mais utilizadas de forma off-label encontram-se os antiarrítmicos e os antihipertensores e em Portugal, cerca de 41% dos hospitais relatou utilização off-label de medicamentos. A utilização off-label de medicamentos é um fenómeno preocupante mas reconhecido, apresentando variações regionais e temporais acentuadas.

**Palavras-Chave:** Off-label, Cardiovascular, Pediatria

### ABSTRACT

Information about the off-label use of medicines in the pediatric population for the cardiovascular system is markedly scarce. This practice is particularly worrying because of the associated pathologies and the lack of attention and investment by the pharmaceutical industry aimed at this population. The purpose of this review is to describe the state of the art regarding the off-label use of drugs for the cardiovascular system in the pediatric population, including the description of patterns, trends, risk factors and possible solutions. The analyzed literature presents off-label prescribing rates that reach the 93%. In Europe, among the most commonly used classes are the anti-arrhythmics and antihypertensive agents and in Portugal, around 41% of hospitals reported off-label drugs use. The off-label use of drugs is a worrying but recognized phenomenon, with remarkable regional and temporal variations.

**Keywords:** Off-label, Cardiovascular, Paediatrics

---

<sup>1</sup>Graduate Student Biomedical Sciences, Secção Autónoma de Ciências da Saúde e Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Portugal.

*Autor para correspondência:* Paulo Bastos. Rua Padre Vicente Maria da Rocha, edifício solmar 3840-453 Vagos, Aveiro, Portugal; pauloandreasbastos@ua.pt

Submetido/Submitted: 25 outubro 2015 | Aceite/Accepted: 06 fevereiro 2016

## INTRODUÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

Numa época de medicina baseada em evidência, doentes com patologias cardiovasculares têm beneficiado de avanços na investigação e desenvolvimento de medicamentos e dispositivos médicos. Contudo, na população pediátrica, verifica-se ainda uma lacuna significativa<sup>1</sup>.

O atual sistema de investigação e regulação dos medicamentos foi desenvolvido em resposta a “acidentes farmacológicos” verificados na população pediátrica. Paradoxalmente, a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria não foram estudados em crianças. A falta de investigação na população pediátrica deve-se a diversos fatores, nomeadamente: escasso investimento por parte da indústria farmacêutica resultante do reduzido retorno económico (a população pediátrica representa cerca de 10% do mercado), limitada ‘research capacity’ (como o reduzido número de indivíduos), reduzida incidência de doenças crónicas; maior aceitação da utilização *off-label* em crianças do que em adultos, custos mais elevados de tratamento, maior complexidade do desenvolvimento clínico e todo um conjunto de questões éticas associadas à investigação em crianças<sup>1,2</sup>.

A escassa investigação em pediatria, faz com que a terapia medicamentosa em crianças seja guiada por teorias, extrapolações da população adulta e por experiência profissional, em detrimento de evidências científicas<sup>1</sup>.

Muitas barreiras existem à condução de ensaios clínicos em crianças, nomeadamente: raridade e heterogeneidade das doenças, indefinição da progressão natural das doenças, insuficiência de in-

fraestruturas qualificadas e dificuldade em identificar endpoints cientificamente válidos<sup>3</sup>.

As crianças diferem de adultos quanto aos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção e apresentam necessidades especiais respeitantes à utilização de medicamentos. As doses a administrar não podem ser calculadas a partir do seu peso, IMC (Índice de Massa Corporal), altura, ou outra medida relativa ao seu tamanho. Devem também ser tidas em especial atenção as formulações farmacêuticas, que afetam não só os processos farmacocinéticos, mas também a adesão à terapêutica, em virtude de, por exemplo, a dificuldade de deglutição e vulnerabilidade ao paladar<sup>4</sup>. Menos de 25% dos medicamentos aprovados nos EUA (Estados Unidos da América) possuem uma autorização pediátrica, podendo a utilização *off-label* em crianças nos restantes 75% desta população resultar num aumento imprevisível de reações adversas e de doseamentos subótimos, na não aderência à terapêutica e numa insuficiente utilização do potencial terapêutico<sup>2,3</sup>.

Na Europa, dos medicamentos autorizados pela EMA (European Medicines Agency) entre 1995 e 2005, apenas um terço apresenta uma formulação especialmente desenvolvida para crianças<sup>5</sup>. Knopf *et al.* descrevem, numa análise efetuada, taxas de prescrição *off-label* dos 3,2% aos 80%, verificando-se que os padrões de prescrição *off-label* apresentam variações temporais e regionais significativas<sup>4,6,7</sup>.

A população pediátrica representa mais de 20% da população europeia e seria de esperar a canalização de uma percentagem significativa dos

recursos da indústria farmacêutica para a investigação e desenvolvimento de medicamentos nesta população. Tal não se verifica e a população pediátrica depara-se com a inexistência de medicamentos para as patologias que a atingem (sendo as crianças denominadas por alguns autores como “órfãos terapêuticos”), tendo como recurso a utilização de medicamentos estudados apenas em adultos<sup>8</sup>. Ainda assim deve ser tido em conta que a utilização *off-label* representa uma importante opção terapêutica, por vezes a única à disposição dos profissionais de saúde<sup>9</sup>. Este problema em causa é agravado pelo facto de a população pediátrica ser significativamente heterogénea, apresentando diversos escalões etários com diferenças significativas em termos de tamanho corporal, desenvolvimento e maturação das vias de metabolismo bioquímico.

Para ser considerada *off-label*, a utilização de um medicamento pressupõe a prescrição numa das seguintes condições: numa indicação, idade ou dosagem não contempladas no RCM (resumo das características do medicamento), em casos onde não existam informações sobre o medicamento na população pediátrica, não seja recomendado o seu uso em crianças ou este seja explicitamente contraindicado. Ainda assim, em termos legais, a lei contempla e permite a utilização de medicamentos em regime *off-label*, desde que exista evidência científica documentada e não existam alternativas terapêuticas<sup>9</sup>.

A utilização de salicilatos de forma *off-label* na população pediátrica é responsável pelo síndrome de Reye, caracterizado por encefalopatia metabólica progressiva

com edema cerebral, hipertensão intracraniana e esteatose hepática microvesicular com insuficiência hepática<sup>10</sup>. Para o sistema cardiovascular, a milrinona representa um dos medicamentos mais comumente utilizados em regime *off-label* na população pediátrica, sendo frequentemente administrada após cirurgia cardíaca, em virtude da sua eficácia em prevenir o síndrome de baixo débito cardíaco e em pacientes com miocardite com insuficiência cardíaca a aguardar transplante. Sendo prescrita e administrada em pacientes pediátricos com patologias possivelmente fatais, torna-se crítico o desenvolvimento de informação acerca da sua segurança e eficácia na população pediátrica, verificando-se o mesmo para vários outros medicamentos nestas condições<sup>11</sup>.

Outras situações recorrentes em cardiologia são as da utilização dos novos anticoagulantes (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano) em situações nas quais está indicada a varfarina e a utilização dos inibidores da trombina e do fator XA, da utilização de ácido acetilsalicílico como medida profilática para diabéticos e de  $\beta$ -bloqueadores para o tremor essencial<sup>12</sup>.

O facto de os medicamentos para o sistema cardiovascular não se encontrarem no grupo de medicamentos considerados prioritários pela EMA, representa uma grande dificuldade para o desenvolvimento de medicamentos adaptados à população pediátrica.

Nesta revisão pretende-se descrever o estado da arte sobre a prescrição e utilização *off-label* de medicamentos para o sistema cardiovascular na população pediátrica, tendo como objetivos

identificar limitações, tendências, padrões de prescrição, possíveis soluções e fatores de risco associados a esta prática.

## MEDIDAS LEGISLATIVAS E REGULAMENTARES

Para combater a falta de informação relativa a medicamentos na população pediátrica, foram criadas iniciativas legislativas e redes cooperativas<sup>13,14</sup>.

O *Food and Drug Modernization Act* de 1997 e o *Best Pharmaceuticals for Children Act* de 2002 criaram nos EUA um programa de incentivos para fabricantes de medicamentos que conduzissem ensaios clínicos em sujeitos pediátricos, como requerido no *Pediatric Research Equity Act* de 2003 para medicamentos que apresentem futura utilização na população pediátrica<sup>4</sup>.

A nível europeu, a EMA tem requerido a realização de ensaios clínicos em sujeitos pediátricos para substâncias ativas inovadoras. Dentro dos incentivos europeus, foi inicialmente criada a PHN (*Pediatric Heart Network*) em 2001 com o objetivo de promover a saúde pública através da condução e disseminação de investigação na população pediátrica<sup>4,15</sup>. Em 2007, com a entrada em vigor do Regulamento Pediátrico, foram criados mecanismos facilitadores para o desenvolvimento e disponibilização de medicamentos para crianças, assegurando que os medicamentos são desenvolvidos com elevado nível de qualidade e de forma eticamente correta contribuindo para melhorar a informação sobre a sua utilização em crianças. Com esta iniciativa pretende-se também diminuir a sujeição de crianças a ensaios clínicos desnecessários e acelerar a

entrada de novos medicamentos no mercado<sup>15</sup>.

O Regulamento Pediátrico introduziu o requerimento do desenvolvimento de um PIP (*Plano de Investigação Pediátrico*) para pedido de AIM (autorização de introdução no mercado), garantindo incentivos uma vez obtida a autorização, nomeadamente extensão do período de exclusão de mercado e extensão do período de proteção de dados<sup>4,15</sup>.

Todos os medicamentos autorizados a partir de 26 de julho de 2008 estão sujeitos à apresentação de resultados de estudos efetuados em crianças de acordo com um PIP, exceto em situações onde não existam informações suficientes na população adulta que permitam o avanço seguro dos estudos para a população pediátrica ou quando o medicamento em causa não seja desenvolvido para utilização nesta população.

Os medicamentos genéricos estão isentos de cumprir com o requisito acima referido<sup>15</sup>.

Estes incentivos aplicam-se de igual forma a medicamentos já autorizados quando se pretende uma nova indicação, forma farmacêutica ou via de administração. Medicamentos desenvolvidos especificamente para a população pediátrica podem ainda beneficiar de uma PUMA (*paediatric-use marketing authorization*), com um período de proteção de dados de dez anos como incentivo<sup>15</sup>.

Uma vez cumpridos os requerimentos necessários para a obtenção de um PUMA e obtida a autorização, é fornecida uma extensão por um período de 6 meses do SPC (*supplementary protection certificate*)<sup>15</sup>.

O PDCO (*Paediatric Committee*), estabelecido em 2007, em cooperação com o

CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), o PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) e o COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*), fornecem aconselhamento científico ao desenvolvimento de estudos clínicos na população pediátrica<sup>15</sup>.

Para apoiar o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras com incidência na população pediátrica, os medicamentos órfãos (destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças raras) usufruem de uma extensão do período de exclusividade de mercado de dez a doze anos, em virtude da realização de ensaios clínicos na população pediátrica<sup>15</sup>.

Por último, de forma a melhorar a divulgação de informação e permitir que resultados de estudos previamente realizados sirvam de suporte ao planeamento de estudos futuros, os resultados de ensaios clínicos na população pediátrica realizados dentro e fora da União Europeia serão publicados na base de dados de ensaios clínicos da União Europeia, a EudraCT<sup>15</sup>.

Estas iniciativas conseguiram aumentar o número de ensaios clínicos com medicamentos para o sistema cardiovascular em crianças. Ainda assim, apesar de o número de ensaios ter aumentado, estes têm vindo a ser incapazes de demonstrar eficácia ou uma resposta terapêutica dependente da dose para grande parte dos medicamentos estudados<sup>3</sup>.

## CENÁRIO DA INVESTIGAÇÃO PEDIÁTRICA

A EMA descreve no “*Inventory of Paediatric therapeutic needs*” de 2013 todos os fármacos utilizados no sistema

cardiovascular em pediatria (cerca de 30) e as necessidades urgentes apresentadas pela população pediátrica, as quais incluem a necessidade de formulações apropriadas e a de realização de estudos de farmacocinética, relação dose-resposta e eficácia<sup>16</sup>.

No “*Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe*”, os mesmos 30 fármacos são agrupados em dez classes terapêuticas, destacando-se devido ao elevado número de prescrições os antiarrítmicos e os antihipertensores (sobretudo os inibidores do sistema renina-angiotensina e  $\beta$ -bloqueadores)<sup>17</sup>. Como principais dificuldades à realização do levantamento de dados para averiguar a utilização *off-label* em pacientes pediátricos foram identificados os seguintes pontos: a heterogeneidade da informação e impossibilidade de comparação entre países, a inexistência de medições quantitativas da duração do uso de medicamentos e a escassa distinção entre os diferentes tipos de utilização<sup>17</sup>.

As populações recém-nascidas e prematuras são identificadas como as de maior prioridade relativamente à eficácia e segurança dos medicamentos. Segundo a EMA, em Portugal, os medicamentos para o sistema cardiovascular não se encontram entre os mais utilizados em regime *off-label*, sendo esta posição ocupada pelos antineoplásicos<sup>17</sup>. Tendo em consideração as formulações farmacêuticas, foram identificadas como mais frequentemente utilizadas em regime *off-label* as soluções para injeção (47%), comprimidos (36%) e soluções orais (6%), refletindo a necessidade urgente de desenvolvimento de formulações adaptadas<sup>17</sup>.

Na tabela 1 encontra-se representado um resumo dos estudos analisados e os principais pontos de destaque apresentados pelos mesmos.

A grande maioria dos estudos analisados consistiu em cohorts retrospectivos (9/11). Enquanto que alguns dos estudos descrevem taxas de prescrição *off-label* como percentagem do número total de prescrições, outros estudos apresentam a percentagem de crianças que receberam tratamentos com medicamentos de forma *off-label*. Estas diferenças impossibilitam uma análise integrativa dos resultados e refletem a elevada heterogeneidade no registo e apresentação de dados referentes a esta prática.

Apesar de a maioria dos estudos ser transversal, existem estudos realizados de forma longitudinal; tendo cerca de cinco anos o de maior duração analisado. Não existem estudos com o objetivo primário de avaliar a taxa ou prevalência de utilização *off-label* de medicamentos para o sistema cardiovascular na população pediátrica, tendo estes dados de ser retirados de estudos mais abrangentes, que avaliam esta prática na sua totalidade.

A taxa de prescrição de medicamentos de forma *off-label* na população pediátrica, nos estudos analisados, varia entre os 11% e os 93% e o número de medicamentos prescritos desta forma atinge os 13 por paciente.

Entre os diversos estudos, os medicamentos para o sistema cardiovascular encontram-se entre os de maior taxa de prescrição *off-label*. A percentagem de crianças sujeitas a prescrição *off-label*, para o sistema cardiovascular, varia entre os 55% e os

92%. Um dos estudos, descreve que 65% e 69% dos medicamentos para o sistema cardiovascular são utilizados de forma *off-label* em 100% e 50% das vezes, respetivamente.

Os medicamentos carvedilol, propranolol, hidroclorotiazida, clonidina, perindopril e irbesartan chegam a ser utilizados de forma *off-label* em 100% das vezes na população pediátrica e, para além destes, os identificados como de maior destaque são os  $\beta$ -bloqueadores (propranolol e atenolol), furosemida, disopiramide, adrenalina, enapril, dopamina, lidocaína, milrinona, enalapril, sotalol, lisinopril, amlodipina, losartan e fenoldopam. As populações identificadas como de maior vulnerabilidade são os pacientes prematuros e recém-nascidos e os principais fatores de risco para a prescrição *off-label* são a idade mais reduzida, a prescrição por especialista, os novos medicamentos, um reduzido historial clínico, a falta de formulações adaptadas, o elevado número de prescrições, a sujeição a transplantes cardíacos e a existência de doenças cardíacas congénitas.

## CONSIDERAÇÕES FUTURAS PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A forma farmacêutica de medicamentos para a população pediátrica mais indicada será a de soluções líquidas, quer pela facilidade de administração, quer pela redução da possibilidade de erro no doseamento.

A grande maioria de ensaios clínicos em crianças com agentes administrados por via oral, que falharam em demonstrar uma relação dose-resposta (sobretudo estudos com agentes antihipertensores), não recorreram a uma fórmula pediátrica

Tabela 1. Estudos analisados, características dos mesmos e respetivos pontos principais

Estudo	Caraterísticas	Pontos Principais
Bücheler R, Alemanha 2002 <sup>18</sup>	Cohort retrospectivo (1999-2002) 1.740.000 prescrições	<ul style="list-style-type: none"> <li>55% das crianças expostas a medicamentos <i>off-label</i> para o sistema cardiovascular.</li> </ul>
Schirm E, Holanda 2003 <sup>19</sup>	Transversal (2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>74,7% prescrições <i>off-label</i> para sistema cardiovascular em crianças.</li> <li>Fatores de risco: 0-1 e 12-16 anos de idade, prescrição por especialista, novos medicamentos, reduzido historial e subgrupo infantil.</li> </ul>
Sturkenboom, Itália, Reino Unido e Holanda 2008 <sup>10</sup>	Cohort retrospectivo (2000-2005) 675.868 casos de crianças	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de prescrição <i>off-label</i>: 11%-80%.</li> <li>Medicamentos mais utilizados para o sistema cardiovascular: <math>\beta</math>-bloqueadores (propranolol e atenolol), furosemida, disipirâmida, adrenalina e enapril.</li> </ul>
't Jong GW, Holanda 2000 <sup>20</sup>	Cohort prospetivo (5 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>92% dos pacientes recebem 1 ou mais medicamentos de forma <i>off-label</i>.</li> <li>36% das formulações foram preparadas no hospital.</li> </ul>
Bajcetic, Sérvia 2005 <sup>21</sup>	Cohort prospetivo (2 anos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>76% dos pacientes recebem 1 ou mais medicamentos de forma <i>off-label</i></li> <li>Taxa de prescrição superior em recém-nascidos (67%).</li> <li>Principal fator de risco: falta de formulações adaptadas.</li> </ul>
Olsson J, Suécia 2011 <sup>6</sup>	Cohort retrospectivo (2007) 2.190.000 prescrições	<ul style="list-style-type: none"> <li>64% dos medicamentos analisados prescritos de forma <i>off-label</i> pelo menos 1 vez na população pediátrica.</li> <li>Medicamentos para o sistema cardiovascular entre os de maior taxa.</li> </ul>
Ring JC, EUA 2008 <sup>1</sup>	Cohort retrospectivo 65 medicações diferentes para o sistema cardiovascular 31.432 crianças, 67% com doença cardíaca congénita	<ul style="list-style-type: none"> <li>65% dos medicamentos para o sistema cardiovascular utilizados de forma <i>off-label</i> 100% das vezes.</li> <li>69% utilizados de forma <i>off-label</i> em mais de 50% das vezes.</li> <li>Fatores de risco: elevado número de prescrições, recém-nascidos, transplantes cardíacos, doenças congénitas cardíacas.</li> <li>Medicamentos mais utilizados: dopamina (26,6%), lidocaína (22,7%), milrinona (19,1%), enalapril, sotalol, lisinopril, amlodipina, losartan e fenoldopam (cada um em 62,1%).</li> </ul>
Neubert A, Alemanha 2010 <sup>22</sup>	Cohort prospetivo (11 meses) em prematuros e recém-nascidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Média de prescrição <i>off-label</i> de 11,1 medicamentos por paciente.</li> <li>62% dos medicamentos sem informação na população pediátrica.</li> <li>Medicação cardiovascular como a mais prevalente.</li> <li>70% das crianças sujeitas a prescrições <i>off-label</i>.</li> <li>100% dos prematuros sujeitos a prescrições <i>off-label</i>.</li> </ul>
Carnovale, Itália 2013 <sup>9</sup>	Cohort retrospectivo (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% das prescrições para o sistema cardiovascular de forma <i>off-label</i>.</li> <li>Elevada taxa de prescrição: 13 medicamentos por paciente.</li> <li>Diferenças de RCM entre países e elevada heterogeneidade na recolhe e divulgação de informação relativa à prescrição <i>off-label</i>.</li> <li>Medicamentos para o sistema cardiovascular utilizados de forma 100% das vezes: carvedilol, propranolol, hidroclorotiazida, clonidina, perindopril e irbesartan.</li> </ul>
Fungo MSM, Argentina 2013 <sup>23</sup>	Cohort retrospectivo (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sistema cardiovascular entre os de maior taxa de prescrição <i>off-label</i> (12,72%)</li> <li>93% dos medicamentos sem informação respeitante a estudos na população neonatal.</li> </ul>
Knopf H, Alemanha 2013 <sup>4</sup>	Cohort retrospectivo (2003-2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taxa de prescrição <i>off-label</i> de 40%.</li> <li>Taxa mais elevada no sistema cardiovascular.</li> <li>Formas de utilização <i>off-label</i> por ordem decrescente de incidência: subdosagem (17,4%), sobredosagem, indicação terapêutica, idade indicada.</li> <li>Fatores de risco: sexo masculino, 3-6 anos de idade, prescrição no país de origem, alto estatuto social, a viver em cidades pequenas a médias, pais com saúde precária.</li> </ul>

(ex. solução líquida). Outros utilizaram uma combinação de formulações líquidas e comprimidos. Em ambos os casos, não é possível efetuar-se corretamente o doseamento em virtude da inadaptação da forma farmacêutica<sup>3</sup>.

Apesar de as formulações líquidas apresentarem potencial para contornar alguns problemas associados às formulações sólidas, como o do correto doseamento, apresentam também as seguintes desvantagens: apresentam uma biodisponibilidade menos consistente, requerem em alguns casos altas quantidades de solvente (como álcool), são mais instáveis e requerem um maior número de recursos económicos<sup>3</sup>. Para além do referido, as reações adversas e a biodisponibilidade da substância ativa podem ser alteradas por reações idiossincráticas a excipientes, os quais poderão exercer funções diferentes das esperadas quando administrados em crianças sob a forma de solução líquida<sup>3,24</sup>.

Desta forma, o comprometimento da indústria farmacêutica terá de vir a ser superior ao atual, devendo as expectativas de retorno económico diminuir e o investimento aumentar<sup>3</sup>. Deverão ser desenvolvidas formulações líquidas para utilização em investigação e para posterior prática clínica, permitindo contornar a necessidade de adaptação (ex. suspensão, dissolução, etc.) de formulações sólidas para utilização na população pediátrica.

No que diz respeito a diferenças farmacocinéticas, as crianças diferem dos adultos significativamente no que diz respeito aos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, nos possíveis modos de administração

(ex. acesso vascular limitado e inexistência de formulações próprias) e no efeito de alimentos e outras substâncias ativas sobre a medicação<sup>3,25</sup>. Extrapolações através de doses e pesos estudados em adultos levarão certamente a estimativas erróneas. A título de exemplo, a dose usual de clopidogrel é de 1mg/kg/dia, à qual corresponde uma inibição de 30% a 50% de agregação plaquetar induzida por ADP. Em crianças dos zero aos 24 meses de idade, para se alcançar o mesmo efeito são requeridos apenas 0,2mg/kg/dia, cerca de cinco vezes menos. Neste caso, com o aumento da idade verifica-se um aumento das necessidades. Em contraste, enquanto que a recomendação de enoxaparina sódica para recém nascidos é de 0,750mg/kg bidiário, para crianças acima dos dois meses de idade é de 0,50mg/kg bidiário<sup>26</sup>. Neste caso, com o aumento da idade verifica-se um decréscimo das necessidades.

Ainda assim, algumas crianças com idade inferior a um ano demonstraram requerer doses de 1,5 mg/kg, refletindo a elevada heterogeneidade dentro da população pediátrica<sup>3,27</sup>.

Quando se analisam os ensaios clínicos com agentes antihipertensores, aqueles cujos grupos apresentam doses muito próximas, são incapazes de demonstrar uma relação dose-resposta (ex. ensaios com amlodipine, fosinopril, valsartan e irbesartan)<sup>28-30</sup>. Por oposição, os ensaios que sucederam em demonstrar tal relação alocaram os pacientes para grupos cujas dosagens eram até 32 vezes superiores nos grupos de altas dosagens (ex. ensaios com enalapril, lisinopril e losartan)<sup>3,31-33</sup>.

O planeamento de ensaios clínicos em

populações pediátricas deve ter em consideração que o intervalo de doses utilizado deve incluir uma dose inferior à menor aprovada em adultos e uma dose pelo menos duas vezes superior à dose mais elevada aprovada em adultos<sup>3</sup>. A escolha de dosagens que difiram entre si mais significativamente permite evitar o problema da sobreposição de resultados verificada em diversos estudos.

Considerando que na investigação pediátrica, com frequência não se obtêm resultados estatisticamente significativos a partir de *endpoints* que meçam diretamente o fenómeno esperado é necessária a utilização de *endpoints* surrogados ou *endpoints* compostos.

A utilização deste tipo de *endpoints* permite inferir a significância estatística a partir de amostras mais reduzidas, podendo no entanto trazer repercussões para a validade clínica<sup>3</sup>.

Ao contrário dos *endpoints* primários utilizados na investigação para medição e reflexão direta de um determinado fenómeno correlacionado com o objetivo principal do estudo, os *endpoints* surrogados são medidas laboratoriais ou sinais físicos que se esperam refletirem indiretamente as alterações em *endpoints* clinicamente significativos<sup>3</sup>. Em estudos na população pediátrica com medicamentos antihipertensores têm sido com sucesso utilizada como *endpoint* surrogado a medição da pressão sanguínea diastólica. A utilização da pressão sanguínea sistólica, não tem demonstrado os mesmos resultados, devido a uma superior variabilidade comparativamente à medição da pressão sanguínea diastólica<sup>3-34</sup>.

Além do referido, a utilização da pressão

sanguínea diastólica como critério primário para inclusão no estudo de um participante, tende a selecionar formas secundárias de hipertensão e, conseqüentemente, os pacientes com maior probabilidade de responder à terapia, como observado nos estudos com lisinopril, enalapril e losartan<sup>3</sup>.

A utilização de *endpoints* compostos consiste na utilização de múltiplos *endpoints* individuais combinados. Cada um, individualizado, deverá ter significância e interpretabilidade clínicas. Os *endpoints* compostos permitem reduzir o tamanho necessário da amostra, permitem abordar aspetos mais vastos das patologias, sobretudo de doenças multifatoriais e permitem a combinação de *endpoints* ‘softs’, como o número de hospitalizações, que são mais frequentes, com *endpoints* considerados ‘hard’, mais infrequentes<sup>3</sup>.

## CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

Verificou-se uma grande lacuna de informação, sendo reduzido o número de artigos encontrado e uma grande discrepância respeitante aos números e tipos de prescrições descritos na literatura, em virtude quer de diferenças de critérios e parâmetros utilizados nos diferentes estudos para avaliação da prescrição e utilização *off-label*, quer de variações temporais e regionais das mesmas.

O reconhecimento do problema, conseqüências do mesmo e possíveis formas de o combater são consensuais na literatura. A prescrição e utilização *off-label* de medicamentos é reconhecida como necessária, representando por vezes

Tabela 2. Considerações a profissionais de saúde

<p>1. A divisão de comprimidos em segmentos assume que a substância ativa se encontra uniformemente distribuída e quando menor o comprimido, como em substâncias potentes de dosagens na ordem dos sub-miligramas, maior o potencial para erro de dosagem.</p>
<p>2. A quebra e fragmentação de comprimidos para facilitar a deglutição depara-se com os mesmos problemas acima referidos, com a probabilidade de alteração da eficácia de comprimidos de libertação lenta/modificada e com o risco de reação da substância ativa com outras substâncias muitas vezes misturadas, como a reação de medicamentos que contenham amins (ex. amlodipina) com a lactose, muitas vezes preparadas em hospitais.</p>
<p>3. A divisão de patches transdérmicos desenvolvidos para a população adulta, ainda que assumindo uma uniforme distribuição do fármaco pelos mesmos, não será uma opção viável, em virtude das diferenças de absorção cutânea apresentadas entre as populações adulta e pediátrica.</p>
<p>4. As soluções para administração oral, ainda que mais caras, são as que apresentam menor potencial de erro de dosagem, dado o facto de muitas serem soluções aquosas e de fácil conversão da dosagem com o auxílio de uma seringa ou de uma diluição. Contudo, cuidado deve ser tido com a presença de álcool benzílico, propileno glicol e pH e osmolaridade potencialmente perigosos.</p>
<p>5. A estabilidade, o intervalo de tempo entre a preparação e administração e a possibilidade de administração pulmonar por nebulização devem também ser considerados com precaução. Esta última possibilidade pode representar sérios problemas de segurança, considerando que muitas formulações para nebulização contêm antioxidantes com capacidade de desencadear broncoconstrição em crianças.</p>

a única opção na população pediátrica. O doseamento em pediatria é frequentemente baseado em extrapolações ou modificações de formulações desenvolvidas para adultos, verificando-se que os medicamentos atualmente existentes na União Europeia não incluem com frequência informação relativa à população pediátrica.

As iniciativas legislativas e regulamentares existentes têm conseguido aumentar significativamente o número de ensaios clínicos com medicação cardiovascular em crianças. Contudo, têm falhado em demonstrar uma relação dose-resposta e uma eficácia terapêuticas. Estes resultados negativos deverão ser o resultado de um mau planeamento dos ensaios clínicos, o qual se deverá à escassez de informação pediátri-

ca em matéria de farmacocinética. Ainda que sejam ultrapassadas questões éticas e monetárias inerentes à investigação clínica em paciente pediátricos, existe um longo precursor para se atingir a segurança e confiança na utilização de medicamentos em crianças. A escassez de informação sobre diferenças fisiológicas entre crianças e adultos é o principal obstáculo ao correto planeamento da investigação, não se podendo prever possíveis reações adversas ou eficácia medicamentosas.

O retorno económico para a a indústria farmacêutica poderá também beneficiar da utilização deste hipotéticos modelos de simulação, reduzindo o investimento necessário à aprovação de medicamentos para a população pediátrica e aumentando os lucros

resultantes da expansão de mercado. Conclui-se que a utilização *off-label* de medicamentos para o sistema cardiovascular em pediatria é uma prática comum e alarmante, em virtude dos riscos associados. Verifica-se contudo a inexistência de alternativas terapêuticas, a qual não possibilita aos profissionais de saúde a utilização de medicamentos de uma forma mais segura.

Face as padrões de segurança, qualidade e eficácia atualmente alcançados na utilização de medicamentos, a utilização *off-label* de medicamentos na condição discutida no presente artigo não é aceitável.

A indústria farmacêutica deverá ver a generalidade da população como um mercado global que inclua a população pediátrica de modo a evitar a condição de “órfão terapêutico” e os problemas a esta associados.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ring, J. C. Pharmacotherapy for pediatric cardiovascular diseases: the role of off-label drug use in the 21st century. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 1, 69–71 (2008).
2. Milne, C.-P. & Bruss, J. B. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin. Ther.* 30, 2133–45 (2008).
3. Li, J. S., Cohen-Wolkowicz, M. & Pasquali, S. K. Pediatric cardiovascular drug trials, lessons learned. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 58, 4–8 (2011).
4. Knopf, H., Wolf, I., Sarganas, G., Zhuang, W., Rascher, W., Neubert, A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population based study in Germany. *BMC Public Health* 13, 631 (2013).
5. Ceci, A., Felisi, M., Baiardi, P., Bonifazi, F., Catapano, M., Gianquinto, C., et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62, 947–52 (2006).
6. Olsson, J., Kimland, E., Pettersson, S. & Odling, V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care--a nationwide study. *Acta Paediatr.* 100, 1272–5 (2011).
7. Cuzzolin, L., Atzei, A. & Fanos, V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 5, 703–18 (2006).
8. Shirkey, H. Therapeutic orphans. *J. Pediatr.* 72, 119–20 (1968).
9. Carnovale, C., Conti, V., Perrone, V., Antoniazzi, S., Pozzi, M., Merlino, L., et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches. *Eur. J. Pediatr.* 172, 1679–85 (2013).
10. Sturkenboom, M., Verhamme, K., Nicolosi, A., Murray, M., Neubert, A., Caudri, D., et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ* 337, a2245 (2008).
11. Lee, J., Kim, G.B., Kwon, H.W., Kwon, B.S., Bae, E.J., Noh, C.I., et al. Safety and efficacy of the off-label use of milrinone in pediatric patients with heart diseases. *Korean Circ. J.* 44, 320–7 (2014).
12. Vaz Carneiro, A. & Costa, J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): Prática e problemas. *Revista*

Portuguesa de Cardiologia 32, 681–686 (2013).

13. Watson, R. EU offers incentives to firms to produce medicines for children. *BMJ* 332, 1352 (2006).

14. Sutcliffe, A. G. Testing new pharmaceutical products in children. *BMJ* 326, 64–5 (2003).

15. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. Paediatric regulation. *Official Journal of the European Union* 2006;18:L378/1.

16. European Medicines Agency. Inventory of paediatric therapeutic needs, 2013. (EMA/PDCO/246339/2013).

17. European Medicines Agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe, 2009. (EMA/794083/2009).

18. Bücheler, R., Meisner, C., Kalchthaler, B., Mohr, H., Schröder, H., Morike, K., et al. [‘Off-label’ prescribing of drugs in the ambulatory care of children and adolescents]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 127, 2551–7 (2002).

19. Schirm, E., Tobi, H. & de Jong-van den Berg, L. T. W. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 111, 291–5 (2003).

20. ’t Jong, G. W., Vulto, A.G., de Hoog, M., Schimmel, K.J., Tibboel, D. & van den Anker, J.N. Unapproved and off-label use of drugs in a children’s hospital. *N. Engl. J. Med.* 343, 1125 (2000).

21. Bajcetic, M., Jelisavcic, M., Mitrovic, J., Divac, N., Simeunovic, S., Samardzic, R., et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 61, 775–9 (2005).

22. Neubert, A., Lucas, K., Leis, T., Dormann, H., Brune, K. & Rascher, W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66, 87–95 (2010).

23. Fungo, M. S. M. & Vega, E. M. Drugs dispensed at the Division of Neonatology at University Hospital in Río Cuarto, Córdoba, Argentina. *Arch. Argent. Pediatr.* 111, 120–7 (2013).

24. Pawar, S. & Kumar, A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr. Drugs* 4, 371–9 (2002).

25. Roberts, R., Rodriguez, W., Murphy, D. & Crescenzi, T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 290, 905–11 (2003).

26. Monagle, P. Antithrombotic Therapy in Children\*. *CHEST J.* 126, 645S (2004).

27. Ignjatovic, V., Najid, S., Newall, F., Summerhayes, R. & Monagle, P. Dosing and monitoring of enoxaparin (Low molecular weight heparin) therapy in children. *Br. J. Haematol.* 149, 734–8 (2010).

28. Li, J. S., Berezny, K., Kilaru, R., Hazan, L., Portman, R., Hoog, R., et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension* 44, 289–93 (2004).

29. Sakarcan, A., Tenney, F., Wilson, J.T., Stewart, J.J., Adcock, K.G., Wells, T.G., et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J. Clin. Pharmacol.* 41, 742–9 (2001).

30. Flynn, J. T., Meyers, K.E., Neto, J.P., de Paula Meneses, R., Zurowska, A., Bagga, A., et al. Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blocker Valsartan in Children With Hypertension Aged 1 to 5 Years. *Hypertension* 52, 222–228 (2008).
31. Wells, T., Frame, V., Soffer, B., Shaw, W., Zhang, Z., Herrera, P., et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 870–80 (2002).
32. Soffer, B., Zhang, Z., Miller, K., Vogt, B. A. & Shahinfar, S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 16, 795–800 (2003).
33. Shahinfar, S., Cano, F., Soffer, B.A., Ahmed, T., Santoro, E.P., Zhang, Z., et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am. J. Hypertens.* 18, 183–90 (2005).
34. Benjamin, D. K., Smith, P., Jadhav, P., Gobburu, J., Murphy, M., Hasselblad, V., et al. Pediatric Antihypertensive Trial Failures: Analysis of End Points and Dose Range. *Hypertension* 51, 834–840 (2008).
35. European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population, 2005. (EMA/CHMP/PEG/194810/2005).